

• M. IFRIM • I. CĂPUȘAN •

**morfologia
și
patologia
țesutului
conjunctiv**

EDITURA MEDICALĂ

M. IFRIM
conferențiar universitar
doctor în științe medicale

I. CĂPUȘAN
profesor universitar emerit
doctor în științe medicale

morfologia și patologia țesutului conjunctiv



EDITURA MEDICALĂ BUCUREȘTI, 1983

PREFAȚĂ

Lucrarea „Morfofiziologia și patologia țesutului conjunctiv” constituie prin problematica abordată un studiu monografic cu o deosebită valoare teoretică și aplicativă venind să completeze literatura noastră de specialitate în acest domeniu al conjunctivului atât de actual în medicina contemporană.

Remarcăm faptul că lucrarea realizează atât o sinteză la zi a tuturor datelor bibliografice existente cât și prezentarea unui bogat conținut original, autorii având multiple cercetări valoroase, privind țesutul conjunctiv apreciate în țară și peste hotare.

Prin colaborarea dintre Conf. univ. dr. Mircea Ifrim, valoros elev al nostru, morfolog, și Prof. univ. dr. Iuliu Căpușan, distins clinician, monografia reușește să îmbine în mod foarte eficient cercetarea fundamentală cu cea de aplicabilitate directă în clinică.

Primele capitole referitoare la biochimia, histologia și histopatologia țesutului conjunctiv îmbinate organic cu laturile fiziologice și fiziopatologice, constituie o punere la punct bibliografică realizată prin prisma experienței personale a autorilor.

Capitolul privind modelele experimentale de conjunctivoză este în totalitate original și reușește să deschidă o serie de perspective în domeniul cercetării conjunctivului. Prin faptul că datele experimentale sînt extrapolate în clinica umană și corelate cu un bogat material clinic, valoarea lor fundamentală și aplicativă sporește considerabil.

Partea în legătură cu influența factorului nervos și reactivitatea țesutului conjunctiv în tensiune și relaxat este originală și prezintă prin concluziile sale o mare aplicabilitate în balneofizioterapie și educație fizică și sport.

Capitolele în care sînt tratate principalele conjunctivoze : sclerodermia, dermatomiozita, lupusul eritematos, periarterita nodoasă precum și conjunctivozele minore sînt riguros științific realizate, clinicianul găsind prin prisma ultimelor date din literatură și a experienței personale a autorilor, elementele esențiale de care are nevoie în diagnosticul și terapia acestor afecțiuni de o reală dificultate pentru practician.

Iconografia este bogată, originală și ilustrează în mod optim problematica tratată.

Prin conținutul său monografia se adresează cu succes atât medicilor practicieni cât și cercetătorilor din diferite domenii ale medicinei, biologiei și antropologiei motrice, unde reactivitatea conjunctivului este determinată în interpretarea unor procese morfofiziologice și patologice.

Apreciem că lucrarea care este realizată în condițiuni foarte bune umple un gol în literatura de specialitate îndeplinind cu prisosință condițiile și exigențele unei valoroase monografii.

Prof. univ. Dr. RADU PĂUN

PREFAȚĂ

Lucrarea „Morfofiziologia și patologia conjunctivului” reprezintă o abordare originală și cuprinzătoare a problemei în discuție, care este deosebit de interesantă în contextul cercetărilor actuale în domeniul morfofiziologiei și patologiei conjunctivului.

Este un fapt că lucrarea prezintă o serie de aspecte care sunt deosebit de interesante și care pot fi utilizate în scopuri practice și științifice. În primul rând, lucrarea prezintă o descriere detaliată a morfofiziologiei și patologiei conjunctivului, care este deosebit de interesantă în contextul cercetărilor actuale în domeniul morfofiziologiei și patologiei conjunctivului.

În al doilea rând, lucrarea prezintă o descriere detaliată a morfofiziologiei și patologiei conjunctivului, care este deosebit de interesantă în contextul cercetărilor actuale în domeniul morfofiziologiei și patologiei conjunctivului. În al treilea rând, lucrarea prezintă o descriere detaliată a morfofiziologiei și patologiei conjunctivului, care este deosebit de interesantă în contextul cercetărilor actuale în domeniul morfofiziologiei și patologiei conjunctivului.

În al patrulea rând, lucrarea prezintă o descriere detaliată a morfofiziologiei și patologiei conjunctivului, care este deosebit de interesantă în contextul cercetărilor actuale în domeniul morfofiziologiei și patologiei conjunctivului.

În al cincilea rând, lucrarea prezintă o descriere detaliată a morfofiziologiei și patologiei conjunctivului, care este deosebit de interesantă în contextul cercetărilor actuale în domeniul morfofiziologiei și patologiei conjunctivului.

CUPRINS

	<u>Pag.</u>
I. — Biochimia țesutului conjunctiv	7
II. — Histologia și histofiziologia țesutului conjunctiv	30
Aspecte de histogeneză	44
III. — Funcțiile collagenului din țesutul conjunctiv	56
Reglarea metabolismului collagenului	57
IV. — Aspecte histopatologice ale țesutului conjunctiv	59
Afectarea componentei collagenice și elastice a țesutului conjunctiv în cadrul conjunctivozelor din clinica umană	59
— Afectarea țesutului conjunctiv în condiții experimentale	75
V. — Interpretarea unor rezultate proprii obținute pe modelele de conjunc- tivoză realizate	219
VI. — Mecanostructurile conjunctive și reactivitatea țesutului conjunctiv supus acțiunii diferiților factori fizico-chimici în condiții de relaxare și tensiune cu aplicabilitate în dirijarea exercițiilor fizice în scop corectiv și pentru dezvoltarea armonioasă a organismului	244
VII. — Entități nozologice la om	267
Dermatomiozita — Polimiozita	267
Retracția fibroasă a aponevrozei palmare	277
Fibromatoza aponevrozei plantare	279
Indurația plastică a penisului	279
Sclerodermia și stările sclerodermiforme	280
Lupusul eritematos	293
Fasciita eozinofilică difuză	315
Boala mixtă de collagen	316
Colagenozele cu alterații fibrilare	318

Sindromul Marfan	318
Pseudoxantomul elastic	323
Maladii inrudite cu P.X.E.	336
Sindromul Ehlers-Danlos	338
Pielea relaxată	341
Osteopetroza	344
Osteita deformantă (Boala Paget)	351
Osteogeneza imperfectă	355
Neurofibromatoza și boala Albright	358
Mucopolizaharidoze determinate genetic	363
Poliarterita (periarterita) nodoasă și sindroamele conexe	374
Bibliografie	376
Adendă bibliografică	
Postfață	
Regulament (Summary)	

I

BIOCHIMIA ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Fiecare tip diferit de collagen este o combinație unică a trei lanțuri polipeptidice și fiecare din diferitele lanțuri polipeptidice este un produs genic unic cu o secvență aminoacidică unică (fig. 1). Există totuși multe asemănări între aceste lanțuri. Toate lanțurile sînt alcătuite dintr-un tri-

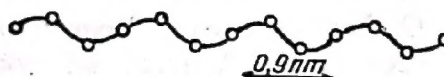
Fig. 1. — Reprezentarea diagramatică a structurii collagenului de la lanțul polipeptidic la fibrilă (modificat după Piez).

În secvența tipică, glicina (GLY) apare în fiecare a treia poziție în majoritatea lanțurilor polipeptidice. Există cantități mari de prolină (PRO) și hidroxiprolină (HYP). X și Y reprezintă orice aminoacid. În molecula de collagen complet nativă, fiecare lanț alfa are o configurație elicoidală de tip poliprolină II. Aceasta este elicea mică. Pe această diagramă sînt indicați numai atomii de α -carbon (O) ai aminoacizilor. Cele trei lanțuri alfa din fiecare moleculă se răsucesc apoi unul în jurul celuilalt, formînd o structură cu spirală triplă, elicea mare (triplă). Este înfățișată o rotație a elicei mari. Molecula completă, după ce peptida din procollagen adăugată a fost îndepărtată prin clivare, are scurte regiuni neelicoidale la capătul amino (N) și (probabil) la capătul carboxi (C). Piesa suplimentară sau peptida de înregistrare din molecula de procollagen nu este prezentată pe aceste diagrame. Distribuția aminoacizilor de-a lungul moleculei este unică pe toată lungimea sa, dar, dat fiind modul în care moleculele sînt îngrămădite în fibrilă, se observă o pseudorepetare (D) la microscopia electronică a fibrilelor native.

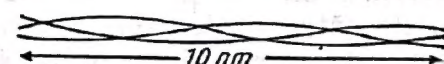
Frecvența tipică

Gly X Y Gly Pro Y Gly X Hyp Gly Pro Hyp

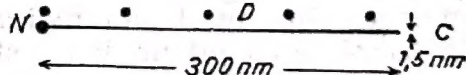
Elicea secundară



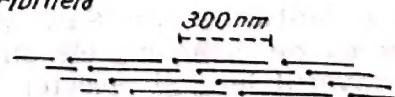
Elicea primară (triplă)



Molecula



Fibrilela



plet de glicină care se repetă și alți doi aminoacizi. Aceste lanțuri polipeptidice pot fi reprezentate prin formule $(Glg-X-Y)_n$. În țesutul conjunctiv, collagenii n sînt egali cu 334, dar în membrana bazală procologenul n poate fi egal cu 450. Atît în collagenul din membrana bazală, poziția Y este deseori ocupată de 4-hidroxiprolină, iar aminoacizii prolină și hidroxiprolină constituie 20—25% din totalul reziduurilor. În mod similar, în toate lanțurile sînt hidroxilate multe reziduuri lizilice și unele dintre aceste reziduuri hidroxilizinice sînt glicozilate cu galactiză sau glucozilgalactoză. Toți acești aminoacizi au un rol major în determinarea structurii și funcției moleculelor de collagen. În afară de aceasta, distribuția unică a aminoacizilor încărcăți în fiecare tip diferit de moleculă de collagen permite specialistului în microscopie electronică să ia amprente diferite tipuri de collagen cînd sînt precipitate din soluție sub forma de cristaloizi cu segment lung.

Tripletul $Glg-X-Y$ care se repetă constituie o condiție absolută pentru formarea elicei triple. Glicina este aminoacidul cel mai mic și dimensiunile sale mici permit lanțurilor să formeze o elice triplă strînsă. Această elice este apoi stabilizată de hidroxiprolină, care ajută la formarea de punți hidrice ce stabilizează elicea triplă la temperatura corpului. Această elice stabilă strînsă este necesară pentru secreția normală de collagen și face ca molecula de collagen nativ să fie rezistentă la clivarea (scindarea) de către toate proteazele tisulare afară de collagenoză. Această elice strînsă face de asemenea ca molecula de collagen să fie un bastonaș relativ rigid, care nu se îndoaie, și această configurație este esențială pentru organizarea moleculelor de collagen în fibrile. De asemenea, depunerea de collagen în fibrile și prezența hidroxilizinei sînt ambele esențiale pentru formarea legăturilor încrucișate intermoleculare, iar legăturile încrucișate sînt esențiale pentru dezvoltarea înaltei rezistențe la rupere a fibrilelor de collagen. Astfel, defecte sau modificări ale oricăror din aceste componente structurale ale moleculelor de collagen vor duce la defecte sau modificări ale structurii și funcției țesuturilor conjunctive.

O desfășurare a elicei triple reprezintă o „denaturare” a collagenului. Această desfășurare se poate produce în focare mici în interiorul moleculei sau poate interesa întreaga moleculă. În ambele cazuri, sediile denaturării sînt susceptibile de digestie atît de către hidrolazele acide, cît și de către proteazele neutre. Astfel, cînd temperatura locală a țesuturilor este crescută la peste 40°C, legăturile de hidrogen și punțile hidrice care reunesc părțile elicei se rup și porțiunea respectivă de elice se topește, se desfășoară și este predispusă la digestie enzimatică. De asemenea, cînd unul sau mai multe lanțuri sînt scindate enzimatic cu collagenază sau cînd un lanț este rupt fizic, elicea începe să se deruleze și devine predispusă la digestie enzimatică în continuare. În consecință caracteristicile structurale care contribuie la formarea și stabilizarea elicei triple a lanțurilor nu sînt necesare numai pentru sinteza, secreția și depunerea de collagen; ele sînt esențiale și pentru menținerea normală și turnoverul lent al acestei proteine în țesuturile conjunctive.

Structura primară și terțiară a collagenului are de asemenea un rol foarte important, atît în interacțiunea celulelor cu collagenul din jurul lor, cît și în interacțiunea collagenului cu alte proteine din matricea extracelulară (tabelele 1 și 2). De exemplu, diferențierea miogenă a celulelor

Tabelul nr. 1

Caracteristicile compoziției diferitelor tipuri de collagen*

Compoziția aminoacidică parțială a diferite lanțuri (exprimat în procente la 1 000)

Aminoacidul	$\alpha_1(I)$	$\alpha_2(I)$	$\alpha_1(II)$	$\alpha_1(III)$	αA	αB	$\alpha_1(IV)$	BOK
Hyl	4	8	23	5	22	39	57	36
Lys	30	22	13	30	12	13	10	6
Arg	41	51	51	46	48	40	27	42
3 Hyp	1	0	1	0	7	10	12	1
4 Hyp	96	86	100	121	113	105	120	110
Pro	129	113	122	102	98	120	67	73
Gly	330	336	332	355	346	334	330	330
Ala	112	102	104	92	52	46	32	47
Hidroxilizină glicozilată								
Gal—Hyl	0	1	4	1	3	5	3	2
Glc—Gal—Hyl	1	1	5	1	5	29	48	29

* Datele sînt citate după: Prey, Miller, Epstein, Burgeson, Chung, Kefalides și alți autori.



Tabelul nr. 2

Tipuri de collagen la mamifere

Lanțuri polipeptidice*	Greutatea moleculară aparentă	Formula moleculară	Specificarea tipului de collagen	Distribuția tisulară
α_1 (I)	95 000	$[\alpha_1(I)]_2\alpha_2$	Tip I	Toate țesuturile conjunctive.
α_2	95 000			Piele, cartilagiu, condrocite și fibroblaști
α_1 (I)	95 000	$[\alpha_1(I)]_3$	Tip I	În leziuni sau dediferențiați <i>in vitro</i> .
α_1 (II)	95 000	$[\alpha_1(II)]_3$	Tip II	Toate cartilajele, nucleul pulpos, ochiul
α_1 (III)	95 000	$[\alpha_1(III)]_3$	Tip III	Filme de reticulină, mușchi neted, țesut
αA	104 000	$(\alpha A)_3$ și $(\alpha B)_3$ sau	Tip AB sau	conjunctiv fetal
αB	99 000	$\alpha A (\alpha B)_2$	tip V	Placentă, plămân, țesuturi musculare, car-
B. Collagen din mem-	180 000	$[\text{pro-}\alpha_1(IV)]_3$		tilaj, membrana bazală pulmonară.
brana bazală				
Pro $\alpha_1(IV)_3$	140 000	$\alpha_1(IV)_3$ sau $(\alpha C)_3$	Tip IV procolagen	Membrana bazală epitelială și endotelială
$\alpha_1(IV)$ sau αC	115 000		Tip IV de collagen	Derivat prin digestie proteazică limitată
	95 000	Fragmente peptidice	din membrana bazală	a procolagenului de tip IV.
α_1 (IV) fragmente	70 000		Netipizat	Fragmente proteolitice de collagen de
	80 000			tip IV
		Fragmente de lanț bogat în arginină	Netipizat	Membrana bazală a placentei și a capsulei cristalinului

* Denumirile lanțurilor α_1 și α_2 corespund ordinii de eluție a acestor lanțuri în cursul cromatografiei prin schimb de ioni în carboximetilceluloză. Dimerii lanțurilor α_1 sunt denumiți betacomponente iar trimerii sau moleculele intacte sunt denumiți componente gama.

mezenchimatoase este stimulată de toate tipurile de collagen în timp ce diferențierea condrogenă a mezodermului semitic este favorizată cu precădere de collagenul de tip II. În afară de aceasta, glicoproteina de fixare celulară, fibrometina, se leagă cu aviditate maximă de collagenul de tip III, cu o asiduitate puțin mai redusă de collagenii de tip I și tip II și cu o aviditate progresiv descrescândă de collagenul de tip AB, fibrinogen, elastină și keratină. În afară de aceasta, fibrometina se leagă în mai mare măsură de collagenii denaturați decât de moleculele native și această fixare este maximă cu bromura de cianogen peptida 7 a lanțului de collagen de tip I și cu bromura de cianogen peptidele 8 și 12 ale lanțului de collagen de tip II. Acest sediu de fixare a fibrometinei de collagen corespunde sediului de fixare a colagenezi mamiferelor de moleculele de collagen native și specificitatea acestei fixări sugerează că această glicoproteină de legare poate avea de asemenea un rol important în reglarea interacțiunii collagenazei și a substratului său. Pe lângă aceasta, s-a constatat recent că fibrometina de pe suprafața plachetelor sanguine mediază fixarea plachetelor de fibrilele de collagen, iar agregarea plachetară este stimulată cel mai mult de collagenul de tip III și cel mai puțin de collagenul din membrana bazală.

În ultimul timp, grație apariției și perfecționării a o serie de metode de investigație bio-fizico-chimice cum ar fi : difracția în raze X (108), hidroliza enzimatică fracționată (57), electrono-microscopia, țesutul conjunctiv a început să fie din ce în ce mai bine cunoscut sub aspect structural și funcțional. Se cunoaște astăzi alcătuirea biochimică a componentei fibrilare a țesutului conjunctiv și corolar, procesele metabolice complexe ce au loc la acest nivel, remarcându-se faptul că pe scara filogenetică avem de a face cu o continuă complexificare a acestor structuri (55). Astfel, s-a elucidat că fibrele colagene sînt elemente scleroproteice ce se pot transforma într-un mediu hidratat sub acțiunea căldurii în gelatină. Ele sînt compuse din fibrile de mai mulți microni lungime cu diametrul transversal variabil (200—2000 Å). Fibrele poartă striatii transversale determinate de alternanța unei benzi întunecate cu una clară avînd o periodicitate tipică de 640 Å.

Conținutul în aminoacizi al scleroproteinei colagene este dat de glicină, prolină, hidroxiprolină și aminoacizi polari respectiv ac. glutamic, arginină, lizină. Menționăm că hidroxiprolina nu o găsim decât în collagen. Acești aminoacizi se grupează, realizînd structura primară, secundară, terțiară și cuaternară a scleroproteinei colagene.

Structura primară este dată de secvența aminoacizilor ce intră în constituția fibrei colagene.

Această secvență nu este foarte bine cunoscută deoarece : numărul aminoacizilor constitutivi este impresionant de mare, respectiv cam 3600 spre deosebire de hemoglobină, a cărei secvență structurală elucidată are doar 547 aminoacizi. Cele trei laturi ale moleculei de collagen sînt relativ asemănătoare, lanțurile prezintă o serie de brațe laterale extrem de complexe ; nu se poate acționa asupra fibrei colagene decât în exclusivitate cu collagenaza, alți fermenți neavînd decât o acțiune foarte limitată (166).

Cu toate aceste greutăți s-au stabilit însă următoarele : aminoacizii ar fi grupați în așa-numite domenii neutrale formate din aminoacizi ușor apolari ca spre exemplu glicina și alanina și în sfere polare alcătuite din

aminoacizi grași, polari ca spre exemplu prolina și hidroxiprolina (365). Secvența aminoacizilor ar fi dată de existența unor triplete de tipul G-P-R, în care P ar reprezenta : prolină, hidroxiprolină, G-glicină și alanină iar R- alți aminoacizi ușori (165).

Este important a se reține că în structura primară se găsesc informațiile pentru structurile supraordonate și tot aceasta este cea care ne permite interpretarea tabloului electronomicroscopic. Structura primară a putut fi decelată în exclusivitate cu ajutorul metodelor chimice (162).

Structura secundară este dată de unirea a trei lanțuri scleroproteice ce realizează un sistem de șurub spiralat, axul fiecărui lanț existind ca atare (373). Aceste trei lanțuri sînt înșurubate încă o dată, de astă dată în jurul unui ax comun realizîndu-se structura terțiară de supersurub. Lanțurile sînt unite între ele prin diferite legături chimice în cadrul cărora punțile de hidrogen transversale au un rol predominant (374). Menționăm, de asemenea, că fiecare al treilea aminoacid se află în interiorul tripluhelixului. De obicei glicina și alanina sînt dispuse în interior, în timp ce aminoacizii polari sînt plasați în exteriorul lanțurilor. Dintre cele trei lanțuri, două au aceeași structură chimică, în timp ce al treilea este diferit (375, 376). Trebuie să remarcăm că pe scara filogenetică, inițial toate cele trei lanțuri au fost identice, pentru ca odată cu complexificarea organismelor să se producă diferențierile de rigoare.

În ce privește structura cuaternară, ea este dată de faptul că sferele de aminoacizi ușori, apolari, sînt încărcate cu electricitate negativă, în timp ce sferele de aminoacizi grei, polari, sînt neordonate, bogate în grupări guanidin și amoniu încărcate cu sarcini electrice pozitive. În aceste condiții în virtutea sarcinilor electrostatice de sens contrar se produce superplisarea lanțurilor, realizîndu-se forma structurală definitivă a scleroproteinei colagene.

În ce privește legăturile care solidarizează molecula scleroproteinei colagene, trebuie să menționăm că se deosebesc legături intramoleculare între lanțurile triplului helix și legături intermoleculare între fibrilele colagene.

Legăturile intermoleculare evidențiable prin metode de ultracentrifugare reliefează existența a trei tipuri de collagen :

- tipul 1 format din trei lanțuri alfa a fără legături de H între ele;
- tipul 2 format din două lanțuri alfa a legate între ele și un al treilea lanț nelegat (în acest cadru se deosebesc situații în care legătura este între lanțurile identice structural, realizîndu-se forma beta 11 sau legătura este între lanțurile diferite structural și se realizează forma beta 12, de asemenea legătura poate exista între lanțurile diferite structural a două molecule scleroproteice, realizîndu-se forma beta 22 ;
- tipul 3 în care toate cele trei lanțuri sînt legate între ele.

În ce privește legăturile intermoleculare, natura lor nu este încă pe deplin elucidată. Se cunosc pînă la ora actuală următoarele: existența legăturilor esterice de tipul acid asparagic — acid glutamic, serină-trionină, a legăturilor cu participarea hexozelor (Hoffmann — 186) de tipul *rest hexoză* prevăzut a avea grupare glicozidică redutabilă la un lanț lateral cu o grupare hidroxil de la un lanț învecinat — a legăturilor descrise de Kohn (241) de tipul lateral (side-to-side) și la capete dînd îndoire de 300 Å de tipul head-to-head, a legăturilor descrise de Bornstein (56) de

tipul realizat prin condensatie aldolică între un rest de lizină oxidat și o aldehydă nesaturată — a legăturilor de tipul epsilon amino ce par a fi implicate în solidarizările covalente transversale ale collagenului.

Studiindu-se efectul enzimelor proteolitice asupra collagenului s-a stabilit că partea terminală este mai săracă în hidroxiprolină și mai bogată în tirozină și acid aspartic, acid glutamic, care sînt hidrolizați de proteaze și foarte probabil sînt implicați în procesul de polimerizare (Galle, 147).

Alte date referitoare la aceste probleme au fost indicate și de studiile cristalografice și fizico-chimice recente.

Pe baza măsurătorilor de rotație optică și greutateilor moleculare se pare că configurația collagenului este stabilizată în soluție la o temperatură scăzută, de către legăturile de hidrogen de tipul Rich-Crick și catenele pot reveni la ele însele, dînd naștere la o structură dublă sau chiar triplă. Astfel, s-a tras concluzia că o legătură de hidrogen pe o unitate tripeptidică este suficientă pentru a stabili structura de collagen în soluție. Trebuie să se arate totuși că 67% din acest polimer este prolină și ne putem aștepta să aibe loc o reducere foarte mare a variației totale de entropie a transformării melc spirală în urma introducerii atît de multor resturi de prolină în catena peptidică (170).

Calculule temperaturii de denaturare termică a acestui polimer, inclusiv pierderea de entropie ce rezultă din investigații stereochemice față de rotația în jurul resturilor de pirolidină, arată că o structură cu o singură legătură ar trebui să aibă T_m de 90°. În studiile întreprinse, s-au aplicat lungimile și unghiurile de legătură, și cu ajutorul metodelor matriceale s-a calculat energia potențială totală de configurație ca o funcție continuă a rotației în jurul legăturilor simple ale catenelor. S-a găsit că configurațiile generate de interacțiunile ce depășesc cei 6 atomi vecini din axe sînt neglijabile.

Reprezentarea grafică bidimensională a energiei potențiale de configurație pentru poliglicină și polialanină indică unghiuri ce corespund structurii de triplu-helix. Reprezentarea energiei potențiale a poliglicinei arată trei minime corespunzătoare perechilor unghiurilor diedre ale alfa elicei. Polialanina evidențiază 5 minime incluzînd o alfa elice în direcție dreaptă și una în direcție stîngă.

Formele trans- și cis ale poli-L-prolinei dau minime adînci la coordonatele unghiurilor corespunzătoare structurilor triple de poli-L-prolină în direcție stîngă și poli-L-prolinei în direcție dreaptă, structuri ce au fost dovedite la acești doi izomeri pe baza studiilor cristalografice cu raze X. Astfel, aceste studii duc la concluzia remarcabilă că legăturile Van der Waals determină configurația model de bază polipeptidic.

Contribuția în plus a legăturilor de hidrogen, dintre grupările CO și —C—NH, a energiei potențiale totale a polialaninei au fost evaluate printr-o metodă de calcul asemănătoare, utilizînd funcția potențială pentru interacțiunea dintre moleculele polare. Interesant de notat că energia potențială minimă a legăturilor de hidrogen corespunde cu energia potențială minimă Van-der-Waals, pentru un alfa melc în direcția dreaptă și nu pentru un alfa melc în direcția stîngă. Aparent, contribuția comună a interacțiunilor legăturilor de hidrogen și a legăturilor Van-de-Waals sta-

bilizează configurația în direcție dreaptă iar competiția dintre acestea două tinde să micșoreze stabilitatea alfa melcului în direcția stîngă.

O metodă deosebit de utilizată în ultimul timp în studiul structurii collagenului este cea a schimbului de hidrogen. Astfel, s-a urmărit viteza de schimb a benzii amidice din spectrul în infraroșu al gelatinei din pielea de vițel ce conține diferite cantități de collagen cu ajutorul D_2O . Atunci cînd fracția de rezidii din configurația tip collagen a fost determinată prin rotație optică, numărul de hidrogeni peptidici ce se schimbă încet este în concordanță cu numărul de legături la care ne putem aștepta pe baza structurii helicoidale cu două legături de hidrogen. Totuși, aceste cercetări arată că măsurătorile lor sînt uneori eronate, datorită incertitudinilor în utilizarea coeficientului de extracție molară în infraroșu. Pe lîngă aceasta, studiile au fost limitate la utilizarea unor concentrații ridicate de gelatină, ceea ce poate genera unele imperfecțiuni datorită posibilității apariției unor angrenări.

În studiile unor autori care au măsurat schimbul tritiiu-hidrogen a collagenului utilizînd anumite concentrații de collagen s-a ajuns la concluzia că nu se poate aplica această metodă la experiențele de intraschim, modul de eliberare a proteinei cu tritiiu constituind o problemă. Și studiile făcute în acest mod prin echilibrarea collagenului într-un mediu ce conține tritiiu au venit în concordanță cu structura colagenică de triplu helix cu două legături de hidrogen.

Alte studii s-au efectuat prin liofilizarea collagenului cu vapori de D_2O iar apoi determinîndu-se cantitatea de D_2O absorbită, măsurîndu-se creșterea în greutate a moleculei proteice liofilizate. După normalizarea acestor valori față de numărul de molecule de hidrogen schimbat la un reziduu, rezultatele sînt în concordanță cu modelele de mai sus.

De asemenea există date care arată că la nivelul moleculei de collagen există legături transversale de tipul disulfidic. Tratîndu-se collagenul cu mercaptoetanol, greutatea lui moleculară scade la 100 000. Concomitent cu reducerea cisteinei are loc o scădere rapidă a vîscozității și se observă o mică schimbare a rotației optice.

Pentru stabilirea structurii collagenului, alți autori au utilizat metode în exclusivitate chimice (167). Astfel, o soluție acidă de collagen poate reconstitui, după neutralizarea acidului, fibre asemănătoare celor native cu aspect de striatii; dacă soluția este tratată cu diferite substanțe, se observă precipitarea reversibilă a collagenului sub formă amorfă sau diverse forme de fibre.

În prezența acidului adenozintrifosforic, collagenul în soluție acidă se precipită în segmente scurte care prezintă o tendință la agregare laterală și formează adevărate benzi, cîteodată marcate printr-o striatie caracteristică; spre ex., în prezența alfa-1-glicoproteinelor se transformă în fibre ale căror striatii au o perioadă de 2800 Å. Toate aceste structuri sînt reversibile și dializa în mediu potrivit poate să le dea o altă formă sau să le retracte în soluție (169).

Explicația acestor fenomene presupune existența unei molecule de tropocolagen unice (165), monomer lung de aproape 2800 Å ale cărui forme deosebite de agregare explică particularitățile adevărate decelate la microscopul electronic. Periodicitatea fibrelor scurte s-ar datora unei agregări laterale simple a monomerilor, orientați toți în același sens;



periodicitatea fibrelor alungite s-ar datora unei agregări laterale, fără orientare preferențială a unei agregări longitudinale a moleculelor tropocolagenului : fibrele de tip nativ ar lua naștere prin agregare laterală și longitudinală în cursul căreia monomerii s-ar depune în trepte, fiecare din ele depășind pe cel alăturat cu un sfert din lungime.

Aceste analize au fost confirmate de lucrările care au stabilit dimensiunile moleculei de tropocolagen, bazându-se numai pe date fizico-chimice și prin lucrările care au făcut vizibilă la microscopul electronic însăși molecula.

Unii autori au demonstrat că acțiunea ultrasunetelor asupra moleculei de collagen în soluție face să scadă viscozitatea soluției, fără să altereze puterea rotatorie a acestuia. Dacă soluția obținută în felul acesta este dializată în prezența acidului adenozintrifosforic, se formează un precipitat format din segmente asupra cărora se poate determina în ce poziție s-a produs ruptura moleculei de collagen. Studii asemănătoare s-au efectuat și prin supunerea collagenului acțiunii digestiei triptice. Rezultatele obținute au sugerat ideea existenței la extremitățile moleculei de collagen a fragmentelor peptidice ale căror grupe laterale ar avea rol important în agregarea longitudinală. De asemenea, denaturarea termică eliberează din molecula collagenului trei fragmente cu greutate moleculară aproape egală, venind să ateste structura de triplu-helix.

O mențiune specială merită collagenul ce intră în constituția scheletului (354). Caracterele fizice și chimice ale collagenului osului nu sînt aparent diferite de cele ale collagenului tendonului, pielii etc. Totuși scheletul suferă un proces ce-l distinge de celelalte țesuturi conjunctive, devenind sediul calcificării ce-i dă duritatea caracteristică. Se consideră astăzi că matricea conjunctivă fixează sărurile de calciu, grație existenței unor factori locali speciali biochimici (198). Astfel, există factori pozitivi constituiți din sisteme enzimatice și structuri specifice ce acumulează elemente minerale necesare pentru formarea microcristalelor anorganice, antrenînd precipitarea lor sub forma unei rețele cristaline definite, și factori inhibitori a căror eliminare permite calcificarea matricei (factorii inhibitori vor persista indefinit la nivelul sistemelor din organism bogate în collagen și care nu vor suferi procese de calcificare).

Această problemă a constituit obiectul cercetărilor a numeroși autori printre care cităm : Rochs (cit. de 315), Dalmagne — 112, Godman — 155, Cartier (cit. de 132), care au dat fiecare un model explicativ biochimic al acestui proces, incriminînd în diverse moduri rolul collagenului. Ultimele cercetări efectuate cu ajutorul izotopilor radioactivi dau următoarea schemă explicativă :

Inițial se sintetizează matricea organică formată din collagen, MPZ, mucoproteine și compuși fosforilați macroergici. În această etapă se constată o îmbogățire de ioni calciu și fosfat selecționați și aplicați pe MPZ care prin grupele lor polare pot fi considerate rezine schimbătoare de ioni. Ulterior, zona ce urmează a se mineraliza începe să fie vascularizată și puternicele procese aerobe duc la creșterea concentrației adenozintrifosfatului (199). Totodată oxigenul mărește permeabilitatea condroblastelor, astfel că din interiorul lor ies în exterior proteaze, beta glicurozidaze, fosfataze, enzime ce modifică permeabilitatea protein-polizaharidelor. Grupele amino și oxidril ale collagenului devin reactive și sînt

fosforilate și pirofosfatate, formînd centrii de nucleație (81). Calciul și grupele fosfat reținute de MPZ încep să fie eliberate și încep să se grupeze formînd primele microcristale.

În acest proces de mineralizare, un rol deosebit ar avea grupele epsilon amino ale lizinei și hidroxilizinei prezente în molecula scleroproteinei colagene (289, 349).

În ce privește factorii inhibitori, s-au citat acidul condroitin sulfuric și pirofosfații. Se știe că la nivelul cartilajului osifiabil există o bogăție de MPZ, pentru ca în cursul calcificării nivelul MPZ să scadă brusc. Se consideră fie că moleculele mari de MPZ sînt combinate cu grupele collagenului ce servesc drept substrat organic al nucleației, fie că aceste macromolecule de MPZ încărcate de grupe COOH și SO_3 constituie o barieră a difuziunii ionilor minerali și împiedică astfel nucleația. Referitor la grupele P_2O_7 se socotește că ele ar inhiba centrii de creștere și în mod normal sînt eliminate cînd calcificarea are loc cu ajutorul unei pirofosfataze cu acțiune dezinhibitoare. În țesuturile conjunctive ce nu se calcifică, s-a dovedit că persistă legăturile MPZ — collagen și pirofosfat — collagen ce împiedică declanșarea mecanismelor nucleației minerale.

Se consideră de asemenea că stronțiu, beriliu, toluidin-blau și protamina împiedică procesul de mineralizare.

În ce privește metabolismul collagenului, cercetările din ultimul timp arată că nu se poate vorbi de braditrofie ci de existența unui echilibru dinamic al unor schimburi metabolice extrem de rapide (402). Cercetări cu izotopi respectiv S^{35} , C^{14} (glucoză, prolină, glicină) (58) arată că timpul de înjumătățire al collagenului solubil este de 2—3 zile, al celui acid solubil este de 25 zile iar al celui insolubil de 100 zile. Biosinteza collagenului recunoaște mecanismul general al sintezei proteice cu particularitățile legate de introducerea acizilor hidroxiamino și de mărimea deosebită a moleculei de collagen (424). Se pune problema transformării prolinei în hidroxiprolină și în acest sens s-au emis următoarele ipoteze (365); o hidroxilare a unui complex de 1-RNS-prolină; o treaptă intermediară peptidică sau bogată în prolină și intervenția în hidroxilare a vitaminei C. De asemenea, în ce privește sinteza scleroproteinei colagene în întregime, se pune problema dacă ea se efectuează pe subunități sau pe întregul lanț concomitent. De asemenea se consideră că vitamina C intervine în sistemul scleroproteinei colagene prin facilitarea transformării prolinei în hidroxiprolină.

Referitor la maturarea fibrei colagene, acest proces metabolic este corelat sub aspect biochimic cu existența fracțiunilor de collagen acid solubil, neutru solubil și insolubil. Astfel, fibrele de collagen foarte tinere puse într-o soluție salină rece de concentrație ionică și pH fiziologic (0,14 M-NaCl și pH 7,4) prezintă fenomenul de trecere în soluție a moleculelor de tropocolagen. Ulterior este suficient a se încălzi soluția la 37° pentru a se produce reconstituirea fibrei native cu particularitățile sale de striatii transversale (131).

Fibrila în vîrstă de cîteva zile devine mai puțin solubilă, fiind necesare soluții saline mai concentrate respectiv de 0,45 M-NaCl.

Pentru fibrele și mai evolute în vîrstă sînt necesare pentru solubilizare soluții tampon acide la un pH de 3,5. La două săptămîni fibrele devin mature, insolubile în mediile semnalate mai sus, posibilitatea de

trecere în soluție nerealizându-se decît prin metode de denaturare moleculară mai drastice.

Studii efectuate prin metoda ultracentrifugării arată că această creștere a stabilității odată cu maturarea ar fi legată de apariția unor polimeri (dimerii beta 2 și 1, trimerii beta 22) cu legături intermoleculare mai numeroase. Se consideră, de asemenea, că acest proces de maturare ar recunoaște o fază inițială, în care se produce o agregare a particulelor de collagen aflate în soluție și o fază de creștere în care are loc procesul de nucleare, respectiv de adițiune a fibrilelor în jurul unor centri formați mai ales din collagen alfa și beta solubili în citrat (434).

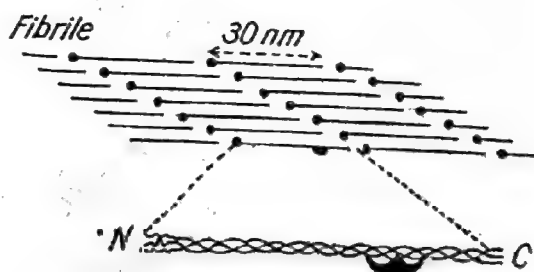
În ce privește catabolismul țesutului collagen menționăm următoarele: Woods (după 261) în 1965, descoperă prezența unei collagenaze în osteoblaste. S-a evidențiat în piele la bolnavii cu scleroză laterală amiotrofică, existența unei collagenaze (195). S-a demonstrat prezența unor cathepsine (185) ce cresc catabolismul țesutului collagen în următoarele situații: uter post partum; în țesuturile peritumorale și în granuloamele tegumentare secundare injecțiilor de caragenină. De asemenea s-a constatat că acțiunea collagenolitică a țesuturilor inflamate în prezența tripsinei devine mult mai intensă. S-a arătat de asemenea că celulele epiteliale din țesuturile de granulație în prezența celulelor mezenchimale devin collagenolitice (314). Totodată s-a văzut că pronaza în prezența tripsinei devine collagenolitică (399).

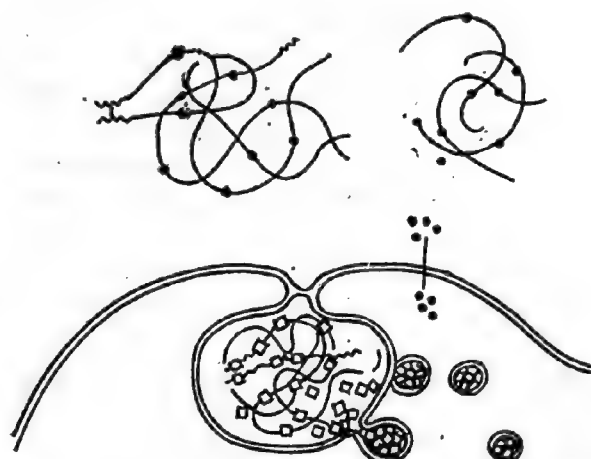
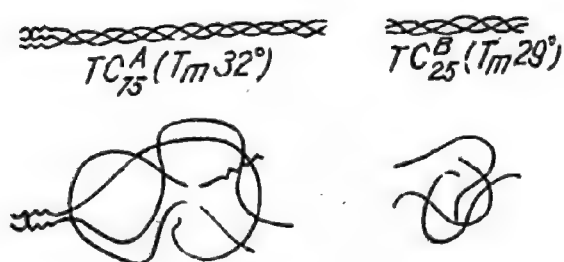
Există dovezi că moleculele de collagen unite între ele prin legături încrucișate intermoleculare pot să nu fie solubilizate imediat după clivajul primar de către collagenază. Pare posibil ca în anumite stări de resorbție foarte rapidă a collagenului (de exemplu, involuția uterului post-partum), fragmente alcătuite din multe molecule să fie separate de fibre de către collagenaze specifice și apoi să fie fagocitate și complet degradate în interiorul fagolizozomilor.

Studiile asupra mecanismului de acțiune al collagenazei s-au făcut îndeosebi cu collagenoza ce a fost evidențiată la pacienții cu artrită reumatoidă, în lichidul sinovial articular. De asemenea și pe collagenaza provenită din diferite omogenate și varietăți de țesuturi (Fronschi, Fujiwara). Etapele acțiunii collagenazei sînt complexe și încă un deplin elucidate (schemele 1, 2, 3). Harris aduce o serie de contribuții esențiale la clarificarea

Schema 1. — Collagenoliza — etapa 1

Collagenaza clivează prin toate cele trei lanțuri alfa într-un locus specific din porțiunea elicoidală a moleculei în formă de fibrilă. Elicea triplă ușurează recunoașterea sau clivajul (sau ambele) de către enzimă. La unele specii (de exemplu la șobolan) se pare că aceeași enzimă are capacitatea de a efectua încă două clivaje suplimentare, producînd un fragment de 67% și un altul de 62% din fragmentul inițial de 75%. Pe această diagramă, porțiunile neelicoidale ale moleculei de oxigen la capătul amino (N) și la capătul carboxi (C) sînt indicate prin =.





Schema 2. — Colagenoliza — etapa II

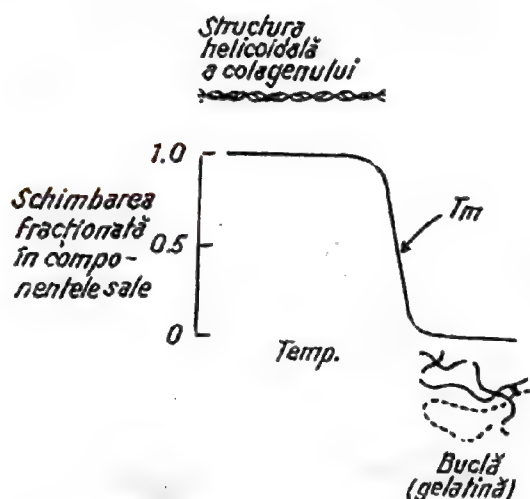
Dacă molecula clivată nu este legată prin legături încrucișate intermoleculare de alte molecule din fibrilă, ea este imediat sensibilizată și denaturată termic în polipeptide de gelatină spiralate întimplătoare. Acest proces are loc *in vivo*, deoarece temperatura de topire (T_m) este mai joasă pentru fragmente de collagen decât pentru molecula intactă și este mai mică decât temperaturile fiziologice obișnuite.

Schema 3. — Colagenoliză — etapa III

Odată clivate, solubilizate și denaturate, fragmentele de collagen de 75% și 25% (acum gelatină) pot fi degradate de enzime liberate în spațiul extracelular (de exemplu, endopeptidaza sinovială reumatoidă⁹⁺) sau ele pot fi fagocitate și degradate în interiorul fagolizozomilor la un pH acid (de exemplu cathepsina B₁¹¹⁰⁻)

- proteaza neutră, extracelulară
- proteaza lizozomică

acestor mecanisme demonstrând intervenția unor factori fizici și chimici (schema 4).



Schema 4. — Mecanismele de acțiune ale collagenazei (Reprodus după Harris).

Punctul de topire (T_m) al collagenului în soluție este punctul central al tranziției de la collagenul nativ la forma sa denaturată, gelatina. Diminuarea viscozității (η_{sp}/c) se dovedește a fi paralelă cu diminuarea rotației optice negative (α). Dacă molecula de collagen este clivată la o temperatură cu mult sub T_m , η_{sp}/c descrește, dar α rămâne constant, ceea ce arată că, deși fragmentele sînt mai scurte, ele mai sînt încă într-o configurație elicoidală triplă. În starea sa triplu elicoidală nativă, collagenul este rezistent la proteazele tisulare generale; la fel ca gelatina, el este foarte sensibil la descompunerea de către aceste enzime. *In vivo*, orice gelatină formată (ca în cazul arsurilor cutanate) este imediat degradată enzimatic.

Descompunerea completă a collagenului comportă o serie de etape enzimatică, dar enzimele collagenozice ale mamiferelor produc numai o singură ruptură sau breșă în fiecare lanț alfa în tripla moleculă helicoidală. Această ruptură unică duce la o derulare sau denaturare a moleculei de collagen la temperatura camerei. Acest collagen denaturat este apoi susceptibil de degradare cu alte enzime proteolitice. Acest proces de degradare bifazic se produce în cazul tuturor collagenazelor mamiferelor, dar există deosebiri în ceea ce privește susceptibilitatea diferitelor tipuri de collagen la diferitele enzime collagenazice (108, 114). De exemplu, collagenaza granulocitară din plămân a scindat mai rapid collagenul de tip I decât collagenul de tip III (108); nu a existat însă nici o deosebire privind rata de scindare a diferitelor tipuri de collageni ai țesutului conjunctiv de către alte preparate ale collagenazei mamiferelor (115). Cercetările actuale nu marchează decât un început în elucidarea importanței acestor diferențe de degradare a collagenului în multe procese patologice (21). Studii experimentale ar trebui de asemenea să elucideze în curând calea de degradare a componentei collagenice a diferitelor membrane bazale.

Sediul de clivare a collagenazei mamiferelor se află la un reziduu specific în fiecare lanț alfa și aceasta reprezintă 75% din distanța de la capătul N-terminal al moleculei (10, 11, 21, 66). Astfel, când o moleculă este scindată cu collagenază, rezultă 3/4 reprezentând un fragment N-terminal și 1/4 reprezentând un fragment T-terminal. Aceste fragmente se derulează la temperatura corpului și sînt apoi scindate în peptide mici sau în aminoacizi liberi de peptidaze tisulare mai puțin specifice. În schimb, enzimele collagenazice bacteriene acționează asupra întregii lungimi a tripletului Gly-x-y și reduc întreaga moleculă de collagen în peptide dializabile.

În ce privește fibrele de reticulină ce intră în constituția componentei fibrilare a țesutului conjunctiv menționăm următoarele: reticulina este de asemenea o scleroproteină. Cercetările lui Bowen (citată de 405) relevă faptul că atât în cazul fibrelor de collagen cît și în cel al fibrelor de reticulină, repartizarea și proporția acizilor aminici este identică, cu excepția prolinei și a oxiprolinei, care, în ultimul caz, este reprezentată printr-o cantitate minoră. Este important de menționat conținutul bogat în sulf, respectiv în cistină și cisteină al acestor fibre, fapt ce a determinat pe Bowes și Kenson (citată de 405) să creadă că reticulina, în realitate, nu este altceva decât un collagen care conține o cantitate remarcabilă de sulf.

Metoda metacromatică de postsulfatare a lui Kramer și Widbue reflectă conținutul mare în aldoze a reticulinei. Acest component se colorează în roșu prin această metodă în timp ce collagenul rămîne albastru. Într-un studiu combinat histochimic și cromatografic Glegg și colab. (citată de 26), arată de asemenea că țesutul conjunctiv, în general, posedă două fracțiuni de carbohidrați, prima bogată în acizi glucozaminici iar secundă în aldoze.

Urmărind caracterele chimice ale fibrei de reticulină Jackson (211) susține că în jurul lor ar exista un înveliș protidic solubil în soluții de săruri neutre, fapt care se traduce, printre altele, prin pierderea impregnabilității după un tratament cu o soluție de clorură de sodiu. De ase-

menea, după o extracție cu citrat nu se mai pot demonstra fibre argen-tice. Acest lucru sugerează că fibrele de reticulină reprezintă sau, mai precis, sînt formate din collagen acid solubil cu o nuanță de collagen neutru solubil, care însă nu e încorporat în structura fibrei. După Widrun (477), conținutul în lipide al fibrelor de reticulină este de 10%, sulful fiind reprezentat într-o proporție de 1,5% (Orlovscăia — 332). Din-tre componentele lipidice ale reticulului s-a evidențiat acidul miristic care pare puternic legat de proteine deoarece rezistă la extracția cu $\text{CHCl}_3\text{CH}_3\text{CH}$ în condiții de temperatură ridicată.

Widrun (477) susține că această componentă lipidică nu este responsabilă pentru reacția PAS a reticulinei așa cum susțin alți cerce-tători și face o serie de sugestii interesante privitoare la rolul acidului miristic în patologia țesutului collagen,

De asemenea, s-a evidențiat că reticulina conține galactoză, glucoză, manoză, fructoză, riboză în cantități de circa 5 ori mai mari decît fibrele de collagen (52).

În baza proprietății de impregnare cu săruri de argint, fibrele de reticulină au mai fost denumite și fibre argentofile, denumire ce nu redă decît una din însușirile acestor fibre. După Orlovscăia (332) și Tustanovschi, argentofilia este condiționată de prezența cisteinei în substanța fundamentală protidică a acestor fibre. Irving și Tomlin (citați de 38) contestă argentofilia fibrelor de reticulină, susținînd că acest feno-men ar fi condiționat de activitatea acidului hialuronic din substanța interfibrilară. Un argument în favoarea acestei opinii ar fi acela că starea morfofuncțională a substanței interfibrilare influențează în oarecare măsură mersul impregnării, principalul punct de atac al oxidanților fiind tocmai districtul interfibrilar.

În privința proprietăților imunologice ale reticulului se arată cu ajutorul reacțiilor cu anticorpi fluorescenți că serul de iepure anti-glo-merul de șobolan conține un anticorp care reacționează specific cu reti-culina, membrana bazală, sarcolemma și neurilema din întregul corp. Nu reacționează cu fibrele colagene, țesutul elastic sau cartilajul. S-a sugerat că proprietățile antigenice ale reticulinei pot fi dependente de polizahari-dele ei. Acest aspect a fost cercetat de Milazzo (după 39), care n-a reușit să extragă o fracțiune specifică haptenică sau antigenică din eșantioanele de heparină tripsinizată. Nu s-a stabilit precis dacă reticulina și mem-brana bazală sînt antigenic identice. Scott arată însă că ele nu sînt iden-tice, găsind antigen reticulinic în sinovială și antigen de membrană bazală în tunică medie arterială.

Una din problemele de competență care s-a ivit în cursul cercetărilor în acest domeniu o constituie legătura, raportul și interrelația dintre fibrele colagene și cele de reticulină. Din discuții, au rezultat următoarele trei opinii :

- reticulina ar fi materie cu totul identică cu collagenul (139) ;
- identitatea lor s-ar mărgini doar la proprietățile chimice ale substratului component, în timp ce din punct de vedere fizic ele s-ar comporta total diferit ;
- proprietățile fizice și chimice ale celor două elemente diferă complet, fiind specifice fiecareia în parte (40).

Cercetările lui Lillie au demonstrat că ambele elemente fibrilare prezintă o afinitate electivă față de coloranții acizi. În cazul folosirii unei soluții mai concentrate de fuxină acidă, fibrele de reticulină se colorează în roșu.

În 1953, Gross, analizând structura chimică a fibrelor conjunctive prin metoda cromatografiei, demonstrează că reticulina conține o cantitate importantă de galactoză, glucoză și manoză spre deosebire de collagen.

Pentru a deosebi reticulina de collagen se întrebuintează impregnarea țesuturilor conjunctive cu argint. Prin această metodă, reticulina se colorează în negru, iar collagenul în brun. A fost greu de stabilit dacă aceasta este expresia unei diferențieri chimice reale între collagen și reticulină sau este doar o diferențiere în dimensiunile fibrei, fibra de collagen fiind mai groasă iar cea de reticulină mai fină.

Orlovscăia, Tustanovschi au arătat că reacțiile histochemice caracteristice fibrei de reticulină se grefează în primul rând asupra componentei amorfe externe și mai puțin asupra celei fibrilare a reticulinei. S-a evidențiat astfel că există diferențieri nete între fibrele reticulare, precologene și cele colagene (223).

În ce privește fibrele elastice menționăm că acestea sînt alcătuite din agregate proteice aranjate liniar și stabilizate printr-o matrice compusă din complexe mucopolizaharidice. Burton consideră că elastina este o substanță complexă formată din două tipuri de molecule : o mucoproteină și o catenă polipeptidică, ambele introduse într-o substanță cementară densă, elastomicina. Meyer socotește că fibra elastică are o parte internă formată din proelastină și una externă din mucopolizaharide sulfurate. Banga (26) arată că fibrele elastice se compun din elastină propriuzisă și o elastomucoproteină, complex lipo-mucoproteic ce formează o teacă în jurul fibrei. Ar exista o elastomucoproteină diferită de elastază.

Hall demonstrează că elastina este formată dintr-un nucleu proteic, fibros, compus din polimeri liniari ai elastinei primare și dintr-un înveliș extern amorf, constituit din proteine de aceeași natură însă legate de complexe mucopolizaharidice. Faza amorfă protejează faza fibroasă contra solubilizării. Ea conține o mucoproteină care este privită ca factor stabilizator pentru întreaga fibră, protejînd-o împotriva acțiunii enzimelor. Hall arată că această porțiune mucoproteică externă amorfă poate fi considerată că este alcătuită din unități de proteină de ordinul 5000—10 000 G.M. legate printr-o mică cantitate de mucopolizaharide, iar proteina internă fibroasă este constituită în mod predominant de următorii aminoacizi : glicina, leucina, prolina, valina în proporții cantitativ deosebite față de fibra de collagen. În ce privește conținutul de lipide, Hall nu remarcă nici o diferență între elastină și collagen. În schimb, în comparație cu collagenul, elastina conține mai puțin arginină, lizină, hidroxiprolină, acid glutamic, și aspartic. În compoziția elastinei intră mai puțini aminoacizi hidroxi (în special hidroxiprolina) și mai mulți aminoacizi nepolari. Se remarcă faptul că în țesutul conjunctiv fibrele elastice sînt mult mai puțin numeroase decît cele de collagen (27). Romhany confirmă acestea prin studii efectuate în lumină polarizată.

Walford (citată după 446) consideră elastina formată din 5 subunități, 4 proteice identice și a 5-a nedializabilă, omologabilă cu elastomicina și



conținând mucopolizaharide și pigment. Loeven (269) arată că există legături chimice complexe între elastină și mucopolizaharide. Yomota (493) ajunge la concluzia că fibra elastică se prezintă sub forma unui cilindru cu dublă membrană, a cărei periferie este formată de acid hialuronic iar central din elastomucină. Pentru Policard (353) formațiunile elastice sînt constituite din fibrile fine de collagen normal sau ușor modificat, relativ stabile și o substanță mucoidă de natură proteică și mucopolizaharidică sulfată, sensibilă la diferitele acțiuni enzimatică și metabolică. Partridge (494) demonstrează că elastina este un gel polimeric cu legături încrucișate asigurate nu de grupările disulfidice ci de dezmozină și izodesmozină prin intermediul celor 4 grupe carboxil și amino ce le caracterizează. Gotte (156) consideră că fibrele de elastină sînt unite printr-o substanță interfibrilară complexă glicoproteică ce are aceeași compoziție ca și substanța fundamentală. Studii prin hidroliză fracționată arată că elastina ar fi constituită dintr-un peptid hidrosolubil, ce se obține prin tratare cu elastază și pepsină (446) și proteine hidrosolubile derivate din elastină printre care se citează alfa elastina și beta elastina cu capacități antigenice.

Se remarcă de asemenea o diferență în compoziția amino acidică a elastinei, în funcție de organul unde se găsește și în funcție de vîrsta organismului.

Fibrele elastice sînt relativ cromofobe (179), necolorîndu-se prin metode uzuale. În schimb, se colorează selectiv dar nu specific cu orcină, fuxină, rezorcinfuxină etc., colorantul reacționînd cu substanța cimentară elastomucina. Se conchide că proprietățile tinctoriale ale țesutului elastic se datoresc următorilor factori: conținutul redus în aminoacizi bazici, distanțe mari ale radicalilor aminoacizilor reactivi în lanțul polipeptidic, prezența în compoziția lor a fosfolipidelor oxidate. Menționăm de asemenea că spre deosebire de collagen, fibrele elastice sînt insolubile în solvenți organici sau anorganici. Această diferență de reactivitate poate fi în legătură cu faptul că elastina conține 90% aminoacizi nepolaro iar collagenul numai 50% (1). Există însă și alte opinii care consideră că gradul de insolubilitate s-ar datora prezenței legăturilor încrucișate puternice.

Concluzînd asupra faptului că elastina este o entitate morfochimică bine definită și net distinctă față de collagen, relevăm compoziția chimică în aminoacizi diferită a collagenului față de elastină, sensibilitatea diferită la acțiunea enzimelor, elastina fiind atacată de elastază, pepsină, bromelină, în timp ce collagenul răspunde la acțiunea collagenazei, tripsinei, catepsinei, condrasulfatazei și hialuronidazei, rezistența sporită a elastinei comparativ cu a collagenului la acțiunea acizilor, alcalilor, alcoolului, fierberii, tinctorialitatea, proprietățile fizice și aspectele electronomicroscopice diferite ale collagenului față de elastină (495). Cercetările lui Banga (26), privind metacollagenul (pseudoelastina lui Hall) arată că deși acesta are o serie de proprietăți comune cu elastina (elasticitate în apă, digestie prin elastază, birefringență crescută în solvenți lipidici, absența striatiilor transversale la microscopul electronic, colorabilitate prin rezorcin-fuxină etc.) nu poate fi considerat identic cu fibra elastică deoarece compoziția sa mucoproteică este diferită, aminoacizii

constitutivi sînt diferiți și nu posedă mucoidul de înveliș, toate a fiind elemente de natură să-l apropie mai mult de collagen decît în elastină.

În ce privește metabolismul componentei fibrilare elastice, o men⁹⁾țiune specială trebuie făcută asupra sistemului elastolitic și a inhibitorilor săi.

Încă din 1890, Wald (citată de 446) decelează activitatea elastolitică a tripsinei (22), ulterior se arată că tripsina pură nu are activitate elastolitică ci că este vorba de existența unei elastaze pancreatice (29, 45, 193). Cercetîndu-se filogenetic s-a constatat că elastazele le găsim încă de la Teleosteneeni. Originea lor pancreatică este o certitudine, dar este discutabil care dintre celulele glandulare le produc: insulele Langerhans sau acinii exocri (246). Lamy (246) și Lansing (247) arată prin studii cu anticorpi fluorescenți că elastazele ar fi produse la nivelul peretelui țesutului acinos, ce înconjoară insulele Langerhans. Natura elastazei nu este încă elucidată, considerîndu-se totuși a avea o structură protidică asemănătoare cu tripsina. Modul său de acțiune este în doi timpi: inițial, solubilizează fibroproteina elastică iar apoi produce hidroliza treptată a fracțiunilor proteice. De asemenea, ea hidrolizează și collagenul denaturat. Se consideră că enzima ar avea o componentă elastolitică al cărei substrat este elastina, și o componentă mucolitică al cărei substrat este cementul interfibrilar (24, 25), produșii de degradare obținuți fiind specifici funcției de topografia somato-viscerală a țesutului elastic. Microscopia electronică confirmă acțiunea inițială a sistemului mucolitic urmată de cea a sistemului elastolitic (172). Elastaza poate fi inhibată de un sistem antagonist complex. In vitro acțiunea inhibitorie se realizează de electroliții care cresc molaritatea mediului. Excepție se pare că face ionul de calciu care ar interveni printr-un mecanism hidrolitic, încă neelucidat deplin (172). In vivo, se consideră că în ser există asemenea factori inhibitori dintre care cităm: fracțiunea IV Kohn, o betalipoproteină, o alfa-2-globulină, crosomucoidul etc. Se descrie totodată în țesutul aortic (446), la pisică existența unui complex mucopolizaharidic ce inhibă elastoliza și care scade cu progresiunea în vîrstă, explicînd elastoliza arterială senilă.

De asemenea, tot legat de metabolismul țesutului elastic trebuie arătat că cercetări cu radioizotopi demonstrează că ciclul metabolic al elastinei este lent, un rol important în acest ciclu avînd desmozina ce este sintetizată din lizină. Relevăm tot în cadrul metabolismului componentei fibrilare elastice faptul că odată cu progresiunea în vîrstă apare, îndeosebi în pereții arteriali, un material elastic mai rapid atacabil de elastază, relativ sărac în valină și mai bogat în aminoacizi polari. Probabil în acest sens, un rol are și sistemul inhibitor mucopolizaharidic. Este necesar a mai atrage atenția asupra faptului că în elastazele senile apare o paradoxală creștere a substanțelor cu proprietăți tinctoriale asemănătoare cu elastina. Microscopul electronic arată însă că nu este vorba în aceste cazuri de fibre elastice ci de zone întinse de fibre colagene degenerate.

Admițînd existența deci a țesutului elastic ca o entitate structurală biochimică distinctă, autorii nord-americani au grupat bolile ce intere-



constitutivi sînt diferiți și nu posedă mucoidul de înveliș, toate acestea fiind elemente de natură să-l apropie mai mult de collagen decît de elastină.

În ce privește metabolismul componentei fibrilare elastice, o mențiune specială trebuie făcută asupra sistemului elastolitic și a inhibitorilor săi.

Încă din 1890, Wald (citată de 446) decelează activitatea elastolitică a tripsinei (22), ulterior se arată că tripsina pură nu are activitate elastolitică ci că este vorba de existența unei elastaze pancreatice (29, 45, 193). Cercetîndu-se filogenetic s-a constatat că elastazele le găsim încă de la Teleosteneeni. Originea lor pancreatică este o certitudine, dar este discutabil care dintre celulele glandulare le produc: insulele Langerhans sau acinii exocrini (246). Lamy (246) și Lansing (247) arată prin studii cu anticorpi fluorescenți că elastazele ar fi produse la nivelul peretelui țesutului acinos, ce înconjoară insulele Langerhans. Natura elastazei nu este încă elucidată, considerîndu-se totuși a avea o structură protidică asemănătoare cu tripsina. Modul său de acțiune este în doi timpi: inițial, solubilizează fibroproteina elastică iar apoi produce hidroliza treptată a fracțiunilor proteice. De asemenea, ea hidrolizează și collagenul denaturat. Se consideră că enzima ar avea o componentă elastolitică al cărei substrat este elastina, și o componentă mucolitică al cărei substrat este cementul interfibrilar (24, 25), produșii de degradare obținuți fiind specifici funcției de topografia somato-viscerală a țesutului elastic. Microscopia electronică confirmă acțiunea inițială a sistemului mucolitic urmată de cea a sistemului elastolitic (172). Elastaza poate fi inhibată de un sistem antagonist complex. In vitro acțiunea inhibitorie se realizează de electroliții care cresc molaritatea mediului. Excepție se pare că face ionul de calciu care ar interveni printr-un mecanism hidrolitic, încă neelucidat deplin (172). In vivo, se consideră că în ser există asemenea factori inhibitori dintre care cităm: fracțiunea IV Kohn, o betalipoproteină, o alfa-2-globulină, crosomucoidul etc. Se descrie totodată în țesutul aortic (446), la pisică existența unui complex mucopolizaharidic ce inhibă elastoliza și care scade cu progresiunea în vîrstă, explicînd elastoliza arterială senilă.

De asemenea, tot legat de metabolismul țesutului elastic trebuie arătat că cercetări cu radioizotopi demonstrează că ciclul metabolic al elastinei este lent, un rol important în acest ciclu avînd desmozina ce este sintetizată din lizină. Relevăm tot în cadrul metabolismului componentei fibrilare elastice faptul că odată cu progresiunea în vîrstă apare, îndeosebi în pereții arteriali, un material elastic mai rapid atacabil de elastază, relativ sărac în valină și mai bogat în aminoacizi polari. Probabil în acest sens, un rol are și sistemul inhibitor mucopolizaharidic. Este necesar a mai atrage atenția asupra faptului că în elastazele senile apare o paradoxală creștere a substanțelor cu proprietăți tinctoriale asemănătoare cu elastina. Microscopul electronic arată însă că nu este vorba în aceste cazuri de fibre elastice ci de zone întinse de fibre colagene degenerate.

Admițînd existența deci a țesutului elastic ca o entitate structurală biochimică distinctă, autorii nord-americani au grupat bolile ce intere-

sează țesutul elastic sub numele de elastoze separându-le de colagenoze (79, 184).

În afară de fibrele a căror structură am detaliat-o, în constituția țesutului conjunctiv, intră și substanța fundamentală, substanță amorfă ce se transformă în gol prin hidroliză și reprezintă în esență din punct de vedere chimic o combinație de mucopolizaharide cu rol important în reglarea schimburilor hidroelectrolitice și metabolice. Această structură amorfă cimentează întreaga structură fibrilară.

Studiile complexe filogenetice și ontogenetice au arătat că substanța fundamentală dezvoltându-se precoce, chiar a doua zi după formarea embrionului și în teritorii complet acelulare reprezintă o condiție obligatorie a embriogenezei și a dezvoltării ulterioare a organismului animal, ea neputând fi legată în exclusivitate de funcțiile, oricât de complexe, ale unor elemente celulare sau tisulare.

În lumina cunoștințelor actuale substanța fundamentală poate fi privită ca un gol care își datorează structura sa prezenței macromoleculilor proteice și polizaharidice în soluție (352). Ea reprezintă expresia fizico-chimică a mediului intern extracelular și extrafibrilar în compoziția căruia se pot distinge două categorii de compuși chimici: categoria compușilor chimici variabili în care intră apa, sărurile și metaboliții se categoria compușilor chimici macromoleculari de bază, reprezentată prin proteine, mucoproteine și mucopolizaharide (MPZ). Toți acești compuși se găsesc în anumite studii de interdependență ce condiționează funcțiile normale și patologice, pe care le îndeplinește substanța fundamentală în organism. Proteinele, în special glicoproteinele cit și mucoproteinele acide și neutre, nu au fost încă suficient studiate. Cel mai bine studiate, având în vedere structura pe deplin elucidată, sînt mucopolizaharidele.

Încă din 1846 Scherer (după 248), studiind conținutul unor chiste ovariene atrage pentru prima dată atenția asupra existenței în organism a unor complexe glucidoprotidice ce corespund noțiunii actuale de mucopolizaharide. Tot în veacul trecut apar lucrările lui Ehrlich, asupra existenței în țesutul conjunctiv a unor celule care produc un viraj de culoare cunoscut astăzi sub numele de metacromazie (353). Pe fondul violet sau albastru al preparatului microscopic obținut cu soluții apoase de coloranți de anilină aceste celule apăreau în roșu.

Histologii de la sfîrșitul veacului trecut și-au dat seama că acest proces de metacromazie evidențiază producerea unei interacțiuni speciale între colorant și substrat, legată în primul rînd de natura substratului. Cercetările continuă și Lodderhone în 1878 identifică hexozaminele. Ulterior, școala condusă de Mayer (288, 289), identifică o serie de MPZ printre care cităm: condroitin sulfatul A, condroitin sulfatul B, condroitin sulfatul C. Ulterior, în colaborare cu Palmer, Mayer (290, 291) izolează din umoarea vitroasă un mucopolizaharid viscos, cu greutate moleculară mare, ce a primit mai tîrziu denumirea de acid hialuronic. Mai tîrziu, în unii streptococi, s-a identificat o enzimă care depolimerizează acidul hialuronic numită hialuronidază. În 1930 se stabilește similaritatea sa cu factorul de difuziune descris în 1930 de Duran-Raynolds și alții. În 1933, Vaubel (după 460), publică unele observații care sugerează pentru prima dată posibilitatea producerii in vitro de mucopolizaharide,

în culturi de țesuturi. El constată apariția unor substanțe viscoase în medii de cultură de țesut sinovial.

Toate varietățile de mucopolizaharide descoperite de Meyer (288) și colab. au fost denumite acide deoarece conțineau în moleculă acizi uronici și radicalii sulfati. Către sfârșitul celui de al treilea deceniu al veacului nostru Hismanura (cit. de 198), atrage atenția asupra existenței în osul demineralizat a unor substanțe care conțin hexozamine, dar sînt lipsite de acizi uronici. Aceste mucopolizaharide au fost denumite neutre.

Cercetările actuale evidențiază că mucopolizaharidele se împart în acide și neutre. Histochemia evidențiază în grupa celor acide, subgrupele sulfatate și nesulfatate iar în grupa celor neutre subgrupele fără acizi sialici și cu acizi sialici. Împărțirea în neutre și acide este improprie datorită prezenței în MPZ neutre a acizilor sialici ce sînt mai puternici decît cei uronici.

Clasificarea nu apare tot atît de improprie și din punct de vedere histochemic deoarece mucopolizaharidele acide fixează intens coloranții bazici, devenind mai mult sau mai puțin metacromatice pe cînd MPZ neutre cu anumite excepții rămîn ortocromatice.

Variațiile de pH ale soluției de colorant și tehnicile de metilare și saponificare permit să se împartă în sulfatate și nesulfatate, iar prin extracții enzimatică să se identifice dacă este vorba de acid hialuronic, condroitin sulfat A, C sau heparină.

MPZ ortocromatice și PAS pozitive fac, în general, parte din grupa celor neutre. Aceste substanțe nu conțin în molecula lor acizi uronici dar au deseori acid sialic. De aceea dispariția bazofiliei și reacția PAS sau diminuarea lor evidentă după extracții cu neuromidază constituie o metodă histochemică electivă de evidențiere a anumitor MPZ neutre.

Metacromazia MPZ și PAS pozitivitatea celor neutre nu este o regulă generală, dar constituie o importantă posibilitate de orientare histochemică.

S-au propus și alte clasificări ale mucopolizaharidelor. Ele se bazează în special pe variațiile cantitative ale componentelor glucidice. Prima și cea mai utilizată clasificare aparține lui Meyer (289) și este următoarea :

1. Mucopolizaharide, respectiv poliozide cu greutate moleculară mare conținînd hexozamine :

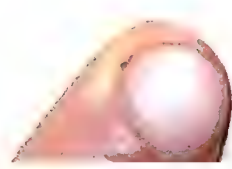
- a) acide (cu acizi uronici și grupe sulfat)
- b) neutre (fără acizi uronici sau grupe sulfat)

2. Mucoproteine, respectiv proteine combinate cu mucopolizaharide acide prin legături polare sau alt tip de legături labile.

3. Glicoproteine, respectiv substanțe cu proprietățile proteinelor ce conțin cantități apreciabile de hexozamine legate de proteine :

- a) glicoides (glicoproteine cu 0,5—4% hexozamine)
- b) mucoide (glicoproteine cu peste 4% hexozamine).

În ce privește biosinteza și structura chimică a polizaharidelor țesutului conjunctiv menționăm că progresele realizate în acest domeniu au fost realizate paralel cu perfecționarea metodelor de studiu biofizico-chimic. Ca metode clasice ale studiului chimic al polizaharidelor s-a



folosit degradarea în oligozaharide și metilarea. După aceasta a urmat descoperirea a o serie de tehnici noi ca spre exemplu : cromatografia pe hirtie, cromatografia în gel, reducerea prin hidruri de bor cu un metal alcalin și studiile spectrelor infraroșii.

Pentru studiul biosintezei mucopolizaharidelor acide a fost mai întâi necesară izolarea diferitelor substanțe din complexe tisulare. Nu s-au obținut prin extracții cu solvenți în tampoane acide sau alcaline, hidroliză enzimatică, deproteinizări și fracționări (123). Ca urmare a folosirii acestor metode s-au evidențiat atât moleculele de mucopolizaharide cât și componenții formării acestor substanțe complexe (124).

Molecula de MPZ acid rezultă din legarea chimică a doi componenți fundamentali : hexozamină și acid uronic. Din această legătură ia naștere dizaharidul. Ei reprezintă monomerul ce va da naștere unui polimer cu greutate moleculară mai mare. Ulterior pe aceste molecule gigante se pot fixa radicalii sulfat. Biosinteza MPZ acide ar implica formarea hexozaminelor : hexozamina, element necesar și caracteristic al MPZ este derivatul cel mai răspândit din hexoze prin înlocuirea unei funcții hidroxilice la nivelul C_2 cu o funcție amină. Funcția amină este totdeauna alăturată celei aldehydice. Înlocuirea hidroxilului cu amină nu se însoțește de nici o modificare a scheletului de atom de carbon al ozei. S-a putut realiza in vitro transformarea glucozei în glucozamină, în prezența unei surse de amină (glutamină sau acid glutamic) precum și a factorilor necesari trecerii grupelor amino de pe glutamină pe glucoză și la fixarea lor pe C_2 .

Studii amănunțite asupra biosintezei MPZ au evidențiat succesivă mai multor etape cuprinzând procese de fosforilare, acetilare și de includere într-un complex nucleotidic după cum urmează :

— fosforilarea : hexoză plus fosforilare la C_6 duce la hexozo-6-fosfatul. Acesta este un proces enzimatic catalizat de fosforilaze și hexochinaze în prezența fosforului mineral și a adenozintrifosfatului ;

— aminarea : hexozo-6-fosfatul plus aminare duce la hexo-amino-6-fosfatul. Aminarea este catalizată de o transaminază în prezența glutaminei ;

— acetilarea : hexozo-amino-6-fosfatul plus uridin trifosfatul duce la complexul nucleotidic uridin-difosfo-acetil-hexozamin. Acest complex nucleotidic reprezintă produsul final al transformărilor glucozei în glucozamină. Datele de mai sus demonstrează că hexozaminele nu intră direct în sinteza MPZ ci doar sub forma de complexe nucleotidice. Așa s-ar explica și lipsa în țesuturi a hexozaminelor libere.

În ceea ce privește modul de formare a galactozaminei care intră în constituția condroitinului, condroitinsulfatilor A, B, C și keratosulfatului există o serie de particularități. Galactozamina se poate forma : plecând de la glucoză, prin epimerizarea glucozo-1-fosfatului sau a uridin-fosfat-acetil-glucozaminei ; sau plecând de la galactoză printr-o interacție galactoză-adenozintrifosfat. Și galactoză participă la sinteza MPZ tot indirect sau sub formă de complex nucleotidic.

În ce privește acizii uronici ei sînt acizi aldehide, avînd în moleculă o grupare acidă ($-\text{COOH}$) și o grupare aldehidică ($\text{H}-\text{C}-\text{O}$), derivînd din oxidarea funcției alcool primar a hexozei. În constituția MPZ acide animale cel mai răspândit este acidul glicuronic constituind alături de

hexozamina corespunzătoare partea fundamentală a moleculei de acid hialuronic, acid sulfohialuronic, condroitinsulfatii A și C și heparinei.

Relativ la acidul ioduronic, rezultatele unor cercetări indică acidul ascorbic ca precursor. Se pare că vitamina C ar fi un constituent de bază al unor mucopolizaharide.

Prin stabilirea unei legături oxidice între funcția semiacetalică purtată de C_2 al acidului glicuronic și funcția alcoolică secundară purtată de C_3 al hexozaminei acetilate ia naștere un dizaharid ce reprezintă unitatea structurală fundamentală a MPZ acide. Hexozamia și acidul uronic nu stabilesc legături directe ci prin intermediul complexelor nucleotidice în care se găsesc incluse, respectiv uridin-difosfo-acetil-galactozamino-sulfatul și acidul uridin-difosfo-acetil-glicuronic. Sînt interesante lucrările lui Markovitz (cit. de 286), care demonstrează posibilitatea sintetizării in vitro a acidului hialuronic de către un extras de streptococi pus în incubare cu uridin difosfoacetilglucozamină, acid uridin difosfo-glicuronic-adenozin trifosfat și clorură de magneziu. Una din proprietățile fizico-chimice ale acidului hialuronic este viscozitatea foarte mare a soluțiilor sale. Este probabil ca acidul hialuronic să joace un rol important în rezistența țesuturilor la infecții. El formează goluri care realizează bariere pentru răspîndirea infecției avînd importanță în metabolismul țesutului conjunctiv cît și în circulația apei și electroliților. Lucrările lui Duran-Raynalb (cit. de 249, 250) asupra factorului de difuziune, izolarea și identificarea acidului hialuronic și stabilirea faptului că proprietățile factorului de difuziune se datoresc haluronidazei au demonstrat existența unui sistem enzimă-substrat, format din hialuronidază și acid hialuronic. Reacțiile s-ar produce prin hidroliza acidului hialuronic la nivelul legăturilor glucozaminice. De asemenea la nivelul MPZ au loc procese de esterificare prin reacția grupelor hidroxilice libere cu acizii minerali sau organici și în primul rînd cu acidul sulfuric. El esterifică funcția de alcool primar la C_4 și C_6 al hexozaminei. Fixarea radicalilor sulfat pe molecula mucopolizaharidică se face în prezența și cu participarea unui echipament enzimatic complex. Procesul este progresiv, formîndu-se la început esteri monosulfati și apoi bi-, tri- și tetrasulfati. Astfel au fost izolate diferite tipuri de condroitin sulfati. Condroitin-4-sulfatul izolat în stare pură de Krukenberg în 1884 (după 288), din cartilaj este cmologat astăzi cu condroitinsulfatul A. Molecula lui este legată de proteinele din țesut. Datorită prezenței a două grupe sulfurice și uronice molecula este încărcată negativ și poate fi separată de aceea a acidului hialuronic sub acțiunea unui cîmp electric. Mult inferioară celei a acidului hialuronic, viscozitatea soluției de condroitinsulfat este astfel încît puterea sa de reținere a apei permite acestui compus să joace în țesut un rol asemănător celui al acidului hialuronic. Mai mult, acest compus posedă proprietatea de a lega foarte puternic cationii prin intermediul grupelor sale sulfurice puternic disociate avînd astfel o funcție de prim ordin în metabolismul țesutului conjunctiv.

Din cordonul ombilical, valvulele cardiace, tendoane, a fost extrasă o substanță asemănătoare, numită condroitinsulfatul C. Ulterior s-a descoperit condroitinsulfatul B, a cărui structură chimică este diferită de a celorlalți condroitinsulfati, unitatea D-glicorozică fiind substituită prin unitatea alfa-ioduronică.



În ce privește biozinbaza mucopolizaharidelor neutre menționăm următoarele: MPZ neutre s-ar forma prin legarea covalentă a acizilor aminați, grupați în proteine sub formă de polipeptide cu glucidele de tipul oligo- și polizaharidelor. Componentele hidrocarbonate ale MPZ neutre pot fi împărțite în trei grupe: hexoze (glucoză, galactoză, manoză), pentoze (fucoză), hexozamine (glucozamină, galactozamină, monozamină) și acizi sialici. Sub denumirea de acizi sialici se definesc acizii neuraminici cu grupări substituie și în special varietatea H-acetil-neuraminică, singura evidențiată pînă acum la om. Ea a putut fi sintetizată ca produs de condensare aldolică, între manozamină și acid piruvic în prezența unei enzime denumite N-acetil acid neuraminic aldolază. Sinteza rezultă din condensarea a 3 și respectiv a 6 carboxili, spre a forma lanțul de 9 atomi de carbon necesari acidului N-acetil neuraminic. Aceeași enzimă care catalizează sinteza poate degrada acidul sialic în cele două componente constitutive, reacția fiind reversibilă. Primul acid sialic a fost izolat de către Blix din mucina glandei submaxilare bovine. Ulterior, au fost găsite componente de acest tip într-o mare varietate de mucoproteine și glicolipide ale diverselor țesuturi și lichide biologice. Menționăm de asemenea că reacția Ehrlich ce constă în obținerea unei colorații roșii strălucitoare cu reactivul p-dimetil-amino-banzaldehidă, pe care o dau majoritatea glicoproteinelor și glicolipidelor este datorită prezenței în aceste molecule a acidului sialic (132).

Referitor la MPZ trebuie să mai menționăm că există o corelație foarte strînsă între ele și componenta fibrilară. Astfel, s-a remarcat că grosimea fibrelor de collagen este funcție de tipul mucopolizaharidelor cu care vine în contact; în prezența MPZ acide fibrilele formate in vitro sînt mai groase decît în prezența MPZ neutre. Meyer (291) consideră că MPZ prin structurile lor polare ordonate ar forma un fel de matrice pentru febrele de collagen, înmagazinînd informația prin fibrilogeneză asemănător cu acizii nucleici în procesul general de biosinteză a proteinelor. MPZ și fibrele de collagen ar forma o unitate morfofuncțională.

Totodată trebuie să arătăm că MPZ suferă cu progresiunea în vîrstă un proces de îmbătrînire caracterizat prin reducerea metabolismului, scăderea includerii de S^{53} , schimbări în compoziția lor chimică și creșterea timpului de înjumătățire.

Considerînd procesele metabolice de la nivelul collagenului și MPZ asupra cărora am insistat pînă acum, o mențiune specială trebuie făcută în legătură cu țesutul cartilagos și osos ce prezintă particularități nete față de celelalte tipuri de țesuturi conjunctive.

La nivelul cartilajului se constată următoarele:

— Glicoliza este foarte accentuată explicînd astfel originea fosfaților anorganici necesari calcificării. Dintre enzime avem pe cele care catalizează sinteza glicogenului și foarte active următoarele: fosforilaza, 3-fosfoglicericaldehidrogenaza, lacticodehidrogenaza și fosfoglicerilchinaza.

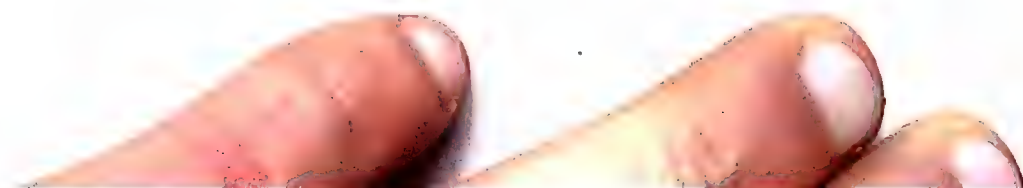
— Este prezent șuntul hexozomonofosfatice avînd rol în fosforilarea pentozei în vederea biosintezei nucleotidelor și a acizilor nucleici și fiind, în același timp, o sursă de energie și de producere a NADPE necesar în alte reacții de biosinteză. Enzima principală a acestei căi metabolice-glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza este prezentă.

— Ciclul Krebs se efectuează integral la nivelul cartilajului. S-a evidențiat prezența următoarelor enzime : citrogenaza, aconitaza, izo-citricdehidrogenaza, succindehidrogenaza, fumaraza, malicdehidrogenaza. S-a constatat că malicdehidrogenaza scade în cursul dezvoltării iar izo-citricdehidrogenaza, succindehidrogenaza, fumaraza, malicdehidrogenaza. Os nu s-au putut evidenția următoarele enzime ale ciclului Krebs : succinilidehidrogenaza, fumaraza, malidehidrogenaza (280).

— În ce privește metabolismul MPZ s-a considerat că în cartilaj are loc o intensă sinteză a acestora. Se consideră că ar fi unele particularități în ce privește procesul de sulfurare evidențiindu-se că acesta este stimulat de glutamine, nucleotide și clorura de magneziu, fapt evidențiat experimental in vitro (335). De asemenea s-a pus problema simultaneității sintezei MPZ și a fixării lor pe proteine sub forma complexului protein-mucopolizaharide, Campo (după 399), arată că proteinele și MPZ se sintetizează simultan iar incorporarea lor ar avea loc la nivelul condrocitelor. Totodată s-a constatat că cuprul stimulează sinteza MPZ.

În rest constatăm la nivelul cartilajului existența biosintezei proteinelor și metabolismul obișnuit al acizilor nucleici.

În ce privește metabolismul osului se consideră că principalele căi metabolice sînt prezente și aici, diferențele fiind mai mult de ordin cantitativ decît calitativ.



II

HISTOLOGIA ȘI HISTOFIZIOLOGIA ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Țesutul conjunctiv alcătuiește un sistem multifactorial. Indiferent de sectorul din organism în care este inclus, el prezintă particularități proprii de structură și funcție. În fiecare organ există un suport conjunctiv format din celule, fibre și substanță fundamentală, care nu se mărginește însă la un rol pasiv de susținere, el intervenind atât din punct de vedere chimic cât și fizic în activitatea parenchimului.

Elementele cele mai active ale acestui țesut sînt celulele conjunctive. Inițial, ele derivă din celulele embrionare ale mezenchimului primitiv, celule dotate cu o mare capacitate de multiplicare și potențialități adaptative considerabile. Din aceste elemente derivă direct sau indirect toate celulele întâlnite în diferitele varietăți de țesut conjunctiv.

Între aceste celule se găsește substanța fundamentală conjunctivă, complex proteic și mucopolizaharidic aflat într-o infinită mișcare. Ea constituie un veritabil mediu intern al organismului. Metabolismul țesutului conjunctiv este comandat de celule iar substanța fundamentală este cea care suferă influența directă a activității acestora, pe calea ei fiind dirijate toate funcțiile țesutului conjunctiv ea avînd un rol esențial și în întreaga patologie a conjunctivului.

Formațiunile fibrilare : colagene, elastice, reticuline, proteine foarte caracteristice fiecărui metazoar, corespund schematic formațiunilor celulozice ale organismelor vegetale. După varietatea de țesut conjunctiv aceste formațiuni domină morfologia sau, din contră, nu reprezintă decît un element accesoriu dintotdeauna prezent. Remarcăm faptul că elementele fibrilare au proprietăți mecanice esențiale dînd țesutului conjunctiv rezistență și soliditate și reprezentînd aproape 30% din greutatea organismului uman (353).

Solidarizarea acestor trei elemente ale țesutului conjunctiv, este în mare parte asigurată și de legăturile sanguine. Nu se poate separa decît

foarte artificial, studiul capilarelor sanguine, în a căror membrană pericapilară un loc esențial este ocupat de ponderea substanței fundamentale, de cel al țesutului conjunctiv ce constituie elementul interpus între parenchim și vase.

Ținând cont de aceste caractere generale, țesuturile conjunctive se împart în : nediferențiate, diferențiate.

Dintre cele nediferențiate menționăm : mezenchimul și țesutul conjunctiv al cordonului ombilical sau gelatina lui Wharton.

Dintre țesuturile conjunctive diferențiate remarcăm patru mari grupe în funcție de caracterele substanței fundamentale :

a) substanța intercelulară (fundamentală) rămîne într-o stare de sol. coloidal (lichidă) ca și plasma singelui și a limfei. În această plasmă se găsesc albumine, globuline și fibrinogen care participă la cagulare (transformarea acestei substanțe fundamentale din sol în gel) ;

b) substanța intercelulară devine mai vîscoasă, ea conține mucopolizaharide și mucoproteine. În raport cu gradul de polimerizare a acestora substanța fundamentală în mod normal este într-o stare de gel. În această matrice apar fibrele care au caractere morfologice distincte, fiind constituite din proteine variate. Astfel constituit, această dispoziție reprezintă țesutul conjunctiv în sens restrîns sau cum mai este numit — țesut conjunctiv fibros ;

c) substanța intercelulară formează o matrice solidă și elastică, în care uneori există fibre însă greu de evidențiat. Este vorba de țesutul cartilaginos ;

d) substanța fundamentală împreună cu componenta fibrilară pot constitui o matrice solidă și lichidă datorită unui conținut crescut de săruri de calciu și magneziu. Este vorba în acest caz de țesutul osos.

Considerînd elementele constitutive de bază ale acestor tipuri de țesuturi conjunctive, este necesar a releva cîteva aspecte histologice și histofiziologice, de dată recentă, indispensabile înțelegerii mecanismului complex al afectării conjunctivului și a factorilor exo- și endogeni, ce influențează acest proces.

1. Componenta celulară. Din punct de vedere citologic se constată la nivelul țesutului conjunctiv un foarte accentuat polimorfism, elementele celulare putînd fi grupate în două mari categorii : autohtone și alogene. Dintre cele autohtone cităm : celula mezenchimală, celulele fibrocitare, celulele histiocitare, mastocitele și plasmocitele, iar dintre cele alogene reprezentate prin diferite elemente provenite din sînge, remarcăm : neutrofilele, eozinofilele, limfocitele, monocitele care sub aspect cantitativ și calitativ au o anumită specificitate îndeosebi în diferitele procese patologice : în inflamația acută predomină neutrofilele, în inflamațiile cronice limfocitele și fibroblaștii, în procesele reparative post-inflamatorii macrofagele și mastocitele, peritumoral limfocitele, plasmocitele, iar în procesele alergice sau parazitare eozinofilele. În afară de aceste elemente celulare menționate există celule conjunctive ce prezintă particularități legate de varianta de țesut conjunctiv căreia îi aparțin. Astfel se pot cita : cromatocitele din iris, membrana coroidă a ochiului, pia mater și organele senzoriale, tenocitele din tendoane, condrocitele și condroblastele din țesutul cartilaginos, osteocitele și osteoblaștii din țesutul osos.



Considerînd această multitudine de celule trebuie, dintr-un început, să reținem faptul că celula mezenchimală derivată din diferitele segmente ale mezodermului este elementul princeps al seriei conjunctive. Celulele mezenchimale care rămîn inițial în organele hemato-formatoare alcătuiesc ca prim stadiu de diferențiere celulele reticulare, în timp ce elementele mezenchimale, care migrează cu vasele, alcătuiesc celulele histiocitare. Celulele reticulare sînt cu predominanță sanguiniformatoare, iar celulele histiocitare sînt viscero-formatoare.

Celula reticulară, element caracterizat prin dispoziția în placarde cu limite celulare neclare, citoplasma redusă, policromatofilă, cu granulații azurofile și cromatina dispusă în rețea, se poate diferenția în următoarele elemente :

— hemocitoblast, celulă liberă nesincițială cu citoplasma redusă, bazofilă, element ce va genera toate celulele seriei sanguine ;

— celula reticulo-endotelială, care trecînd în circulație reprezintă monocitul ;

— plasmocitul, adipocitul, fibrocitul, macrofagele și eozinofilele tisulare.

Celula histiocitară ce inițial constituie histiocitoblastul, element de tip reticular cu diferențiere tisulară ovalar, cu nucleu perpendicular pe axul mare al celulei și cromatina situată central în strii paralele, se diferențiază în următoarele linii celulare :

— linia sanguină (foarte rar) ;

— monocit ;

— celule endoteliale ce intră în constituția capilarului banal ;

— fibroblaști și fibrocite de diferite tipuri ;

— adipocite, plasmocite, macrofage, eozinofile tisulare, osteoblaști și condroblaști.

Din multitudinea celulelor constitutive ale țesutului conjunctiv ce recunosc așa după cum am văzut o origine mezenchimală comună, vom prezenta unele date recente privind îndeosebi acele elemente celulare ce intervin în procesul de fibrilogeneză, considerînd după părerea noastră că perturbarea tocmai a mecanismului genezei fibrilare reprezintă elementul cheie în patogeneza bolilor de collagen.

Fibroblastul. Este elementul principal și predominant al țesutului conjunctiv, avînd o mare capacitate de diferențiere, putînd astfel genera numeroase alte elemente celulare ale seriei conjunctive.

Microscopia electronică evidențiază la nivelul fibroblastului existența unei duble membrane plasmatică între care se găsește un spațiu clar cu grosimea de 5 Å. Cele două foițe ale membranei de consistență densă sînt alcătuite din macromolecule proteice fibroase, dispuse tangențial pe suprafață, în timp ce stratul interpus între ele este format din două grupe monomoleculare de acizi grași. Mitochondriile și reticulul endoplasmic de tip rugos, sînt bine reprezentați.

Microscopia optică demonstrează existența în citoplasma acestei celule a unor granulații colorabile metacromatic cu albastru de toluidină, considerate drept manifestări morfologice ale elaborării de mucopolizaharide. Se constată de asemenea existența unui ritm mitotic variabil în funcție de specia animală și organul în care este situat. Fibrocitul poate îmbrăca diverse aspecte funcționale prin înmagazinarea de diferite sub-

stanțe ca spre exemplu, grăsimi (adipocitul fibrocitar), sau pigmenți (fibrocitul pigmentar).

Sub aspect histochimic, se constată în fibrocit reacții pozitive pentru beta-galactozidază, aminopeptidază, lipază, reacție slabă pentru fosfataza acidă și alcalină pentru esteraza nespecifică și pentru M-acetil-beta-glucosaminidază. Se constată, de asemenea, o bogată activitate a enzimelor ciclului Krebs (succindehidrogenaza, maliccodehidrogenaza, izocitricodehidrogenaza), a glicolizei anaerobe (lactico-dehidrogenaza, alfa-glicerofosfatdehidrogenaza) și a diaforazei (328).

Se constată, de asemenea, că fibroblastele, în funcție de vârsta lor, de organul unde se află și de momentul funcțional, se pot diferenția enzimatic și prezintă aspecte metabolice care permit individualizarea și detașarea lor din marea masă fibroblastică. Cele mai active sînt celulele tinere, fibroblaștii, care se caracterizează prin foarte intense reacții enzimice oxido-reductoare aerobe și anaerobe. Activități intense prezintă enzimele șuntului pentozic, hidrolazei de tipul fosfatazelor și ATP-azelor sau hidrolazele acide (enzime lizosomale).

Totodată prezența în aceste celule a unei reacții intense pentru uridindifosfoglicuronic acid epimerază (120), enzimă implicată în procesul de sinteză a mucopolizaharidelor substanței fundamentale și totodată reacția intensă prin hidroxiprolinopimeraza, enzimă legată de geneza macromoleculei de collagen, demonstrează participarea activă a fibroblaștilor la metabolismul constituenților de bază ai țesuturilor conjunctive.

În țesuturile adulte fibrocitele prezintă o activitate metabolică mai puțin intensă, dar există din acest punct de vedere posibilitatea diferențierii lor în funcție de țesutul unde se află. Astfel, fibrocitele mezenterului prezintă o reacție scăzută a enzimelor șuntului pentozic în timp ce fibrocitele ce se găsesc în corionul mucoaselor digestive și respiratorii prezintă activități mult mai puternice pentru enzimele aerobe (citocromoxidaza, diaforaza, aminoxidaza), pentru ATP-ază și pentru unele enzime lizosomale (arilsulfataza). Aceasta se înscrie pe linia demonstrării existenței unui tip metabolic al fiecărui țesut și organ.

Remarcăm, de asemenea, că sub acțiunea unor toxici de tipul 6-aminonicotinamidei, sub acțiunea variației concentrațiilor unor ioni metalici (fier), sub acțiunea unor factori inflamatori sau hormonal, fibroblastul își modifică aceste caractere metabolice prezentînd o serie de particularități :

Sub aspect funcțional, remarcăm faptul că fibroblastul prezintă o capacitate motorie caracterizată prin existența unor mișcări interne vizibile la microscopul cu contrast de fază, modificările sub influența a diferiți factori (temperatură, ATP) și mișcări de deplasare în masă cu ajutorul pseudopodelor ce constituie o rețea contiguă la nivelul țesutului conjunctiv și o capacitate elaboratoare, fibroblastul fiind direct implicat în sinteza de collagen și de produși mucopolizaharidici sulfatați de tipul acidului hialuronic și a condroitinsulfatilor A și C. Fiind implicat în sinteza de collagen, proteină fibroasă cu proprietăți antigenice, fibroblastul este considerat în ultimul timp că prezintă tot mai multe implicații în fenomenele imunologice și în manifestările patologice ale răspunsului

imun ca spre exemplu în fenomenele de autoimunitate din bolile de collagen (240, 242).

De asemenea trebuie să mai menționăm că în fibrocit există un bogat sistem enzimatic care poate interveni în sinteza și degradarea lipidelor, celula fibrocitară putând suferi o diferențiere spre adipocit.

Histiocitul. Este un element celular ce îmbracă forme foarte variate, în cadrul cărora putem deosebi două categorii importante: histiocitele nediferențiate (histiocite limfocitiforme) și histiocitele diferențiate, care după specificul lor pot fi: fagocitare (macrofage), specializate în sinteza de proteine (histioplasmocite) sau adaptate la unele funcții speciale (adipocitul histiocitar, histiocitele pigmentare etc.). Remarcăm faptul că aceste forme pot trece una în cealaltă sub influența a diferiți factori. De asemenea repartiția topografică în țesutul conjunctiv a histiocitelor este variabilă; astfel de exemplu, histiocitele limfocitiforme sînt foarte rare în țesutul conjunctiv lamelar, și foarte numeroase în corionul mucoasei bronșice și intestinale.

În ce privește funcția de macrofage, pe care o atribuim unor histiocite, trebuie să precizăm că înțelegem prin aceasta proprietatea unor celule conjunctive de a fi capabile de fagocitoză, termenul de macrofag nereprezentînd, de fapt, decît o capacitate funcțională și nu o specie particulară de celule.

În acest sens, trebuie să arătăm că de histiocitele macrofage se leagă noțiunea de sistem reticulohistiocitar, înțelegînd prin aceasta ansamblul elementelor cu proprietăți fagocitare (histiocite, reticulocite, unele celule endoteliale, splenocitele, celulele Kupffer etc.). După unii autori acest sistem ar fi format dintr-o serie de elemente constante, alcătuiind sistemul reticulo-histiocitar propriu-zis și o serie de elemente ce devin apte de fagocitare în anumite situații funcționale, putînd îngloba în acele condiții și diferiți coloranți vitali.

Sub aspect funcțional, histiocitul prezintă proprietăți de: fagocitoză, pinocitoză, rofecitoză și secretorii.

Prin pinocitoză înțelegem capacitatea membranei de a emite prelungiri și de a îngloba astfel în celulă diferiți corpi străini ce apoi sînt distruși, iar prin rofecitoză fenomen demonstrat electronomicroscopic se înțelege posibilitatea membranei de a se invagina în interior după prealabila absorbție a diferiți corpi străini pe care apoi de asemenea îi înglobează și îi distruge (83).

În ce privește capacitatea secretorie a histiocitului trebuie arătat că și aici întîlnim granulațiile bazofile, metacromatice ce sînt puse în legătură cu sinteza de mucopolizaharid. De asemenea, subliniem faptul că aspectele electrono-microscopice ale ergastoplasmiei cît și bogăția de granulații ribonucleice sînt de natură a demonstra că la nivelul histiocitului avem de a face cu o sinteză activă de collagen (168), mucoproteine (178) și globuline (341). În ce privește sinteza collagenă se consideră că celula histiocitară ar sintetiza doar oligomeri, polimerizarea acestora făcîndu-se în spațiile intercelulare.

Referitor la eliberarea în exterior a acestor produși de sinteză, cercetările electrono-microscopice arată fie acumularea masivă de proteine și unități colagene în cisternele ergastoplasmice și apoi filtrarea acestora

prin membranele celulare (excreție de tip merocrin), fie dislocarea celulelor din clasmatoză și eliberarea astfel a produșilor de sinteză (secreție de tip holocrin). Se consideră de asemenea și posibilitatea existenței secreției de tip holomerocrin.

Tot la nivelul histiocitului trebuie să menționăm posibilitatea acumulării de lipide, fosfolipide și pigment din mediul exterior prin pinocitoză.

Referitor la originea histiocitului trebuie precizat că este multiplă, el putând proveni din celula mezenchimală, din fibroblaste, din celulele endoteliale (capilare afuncționale ale căror celule endoteliale devin histiocite), din pericite, din celulele musculare netede, arteriale uneori, din microglia țesutului nervos.

Concluzînd asupra histiocitului, relevăm că acesta nu reprezintă un tip celular stabilizat, el fiind capabil de a lua numeroase aspecte morfologice în raport cu diversele sale stări funcționale.

Plasmocitul. Este un element polimorf. Microscopia electronică relevă prezența la nivelul său a unor saci ergastoplasmici dispuși concentric, aplatizați, avînd numeroase granule ribonucleice. Aparatul Golgi prezintă o serie de modificări în funcție de activitatea celulară, fapt pus în legătură cu capacitatea de sinteză proteică a acestei celule (484). Plasmocitele sînt dispuse, în general, în jurul vaselor și cresc considerabil cantitativ în inflamația cronică, grefe și în procesele metastatice canceroase. Uneori în citoplasmă apar niște granule de substanță hialină numite corpuri Russel, în ultimul timp puși în legătură cu sinteza de mucopolizaharid (342).

Sub aspect funcțional, plasmocitele sînt legate în principal de sinteza globulinică, în acest sens pledînd o serie de elemente. Astfel, la peștii elasmobrahieni se constată prezența plasmocitelor în splină și a globulinelor în ser, în timp ce la teleosteenii nu există plasmocite în splină și nu se găsesc nici globuline în ser. Tot în această serie de argumente cităm: creșterea globulinelor în mielomul multiplu și cercetările cu izotopi radioactivi (C^{14} , S^{34} , P^{32}) care indică în mod diferențiat sinteza de globuline și nu de nucleine în plasmocit.

Unii consideră dată fiind proprietatea comună de sinteză proteică a histiocitului și plasmocitului, aceste două elemente drept stadii funcționale ale aceleiași celule.

Mastocitul. În 1879, Ehrlich (citată după 285), descoperă mastocitul, celulă cu granulații bazofile ce devin metacromatice tratate cu albastru de toluidină.

Microscopia electronică aducînd date noi privind această celulă, arată existența unei membrane plasmactice foarte fine și pe alocuri discontinue, corespunzînd, probabil, procesului de eliminare în exterior a granulațiilor intracitoplasmactice. Aceste granulații se prezintă fie de aspect reticular, fie filamentar concentric, între ele existînd un spațiu clar intergranular în care se recunosc vezicule fără o organizare precizată. Mitocondriile sînt foarte rare și puțin distincte. Foarte frecvent, nucleul apare cu un conținut granulos ca și cum ar fi degenerat. În general, toate infrastructurile mastocitului sînt în aparență nedefinite și neregulate. Studiile biochimice au stabilit că mastocitul elaborează 3 produși

ce sînt eliberați în mediul exterior prin mecanism holomeroerin. Acești produși sînt : heparina, histamina și 5-hidroxi-triptazina. În ultimul timp, se consideră că mastocitul intervine și în geneza mucopolizaharidelor. Unii autori socotesc că această celulă fixează mucopolizaharidele în exces iar apoi le eliberează în funcție de necesitățile metabolice.

2. Substanța fundamentală. Încă din 1870, Jusque (citată de 10) afirma că între celule și fibre se găsește un lichid emanat de sînge respectiv limfa interstițială. În 1871, Rolle (citată de 98) consideră că există o substanță mucinoasă deosebită de limfă. Actualmente, se consideră că substanța fundamentală reprezintă un sistem multifazic, componentele cele mai importante ale ei fiind mucopolizaharidele și acidul hialuronic, ea fiind distribuită în spațiile dintre componentele celulară și fibrilară, ale țesutului conjunctiv și intervenind în variate procese fiziologice și patologice (501, 339). În principal, la nivelul substanței fundamentale întîlnim două faze (51) : faza amorfă lichidă și faza fibrilară compactă, faze care nu reprezintă decît starea complexelor coloidale respective. Structura morfologică a acestor faze este dependentă după unii și de starea grupărilor sulfhidrilice ale albuminelor componente. Astfel substanțele care blochează aceste grupări determină lichefierea substanței fundamentale, pe cînd cele care refac grupările sulfhidrilice restabilesc condensarea sa. De asemenea, substanța fundamentală poate suferi procese de collagenizare caracterizate prin impregnarea cu collagen fie în mod reversibil, fie în mod ireversibil, în acest din urmă caz generînd scleroza. Modificările de topire, condensare și collagenizare ale substanței fundamentale, modificări care determină în anumite condiții aspecte lezionale importante și adesea ireversibile sînt dependente de numeroși și variați factori. Substanțele colinergice și adrenergice determină schimbări în acest sens. În general, substanțele adrenergice favorizează condensarea pe cînd cele colinergice topirea substanței argentine. De asemenea în aceste procese un rol important îl are și sistemul nervos central (426).

Distribuția substanței fundamentale în organismul uman și animal are un caracter de sistem constituind pentru fiecare organ un schelet arhitectonic armonios, care asigură atît unitatea morfologică cît și unitatea funcțională și reactivă a organului respectiv.

Substanța fundamentală apare încă din primele faze ale ontogenezei (334), cercetări recente pîrînd să ateste rolul inductor al acesteia în procesele morfogenetice (59, 502).

Microscopia optică evidențiază substanța fundamentală ca fiind o masă omogenă, lipsită de birefrință prin examinare în contrast de fază.

Microscopia electronică relevă substanța fundamentală ca fiind alcătuită din filamente reticulare vagi iar, pe alocuri, din vacuole inframicroscopice înconjurate de substanță densă. Gradul său de polimerizare pare a fi direct proporțional cu capacitatea de refrință simplă.

În ce privește elaborarea substanței fundamentale (59, 461), se recunosc două procese : unul celular și altul pe seama materialului provenit din sînge. Procesul celular de sinteză a substanței fundamentale și-ar avea sediul în fibroblaste, în histiocite și în mastocitele perivascularare. Mastocitele ar deversa în sînge prin mecanism merocrin mucoproteine,

care apoi pe cale sanguină ar fi transportate în spațiile interfibrilare și înglobate în substanța fundamentală. În ce privește mecanismul biochimic al acestei sinteze celulare, se consideră că materia primă ar fi reprezentată de glicogen ce ar suferi procese de fosforilare sub influența fosfatazelor (122, 460). În lanțul de reacții, un rol deosebit ar reveni fosfatazei alcaline, uridin-nucleotidului, sulfatazelor și vitaminei A.

Referitor la compoziția chimică a substanței fundamentale trebuie să remarcăm, în afara apei, substanțelor anorganice, proteinelor, complexelor glucoproteice și mucopolizaharidelor, importanța deosebită a acidului hialuronic, ce împreună cu hialuronidaza constituie un sistem fermentativ de însemnătate primordială în histofiziologia substanței fundamentale.

Acidul hialuronic este foarte răspândit în organismul uman și animal el găsindu-se în spațiile interstițiale, în capilare, precum și în numeroase medii lichide și semilichide ale organismului, cărora le conferă viscozitatea și participă la coeziunea elementelor constitutive. El se găsește astfel în corpul vitros, gelatina Wharton, în nucleul pulpos al discului intervertebral, în coroana radiară a ovulului, în tegumente, în teritoriile regenerate, în țesuturile tumorale. Cantitatea de AH este mai mare la embrionii tineri decât la indivizii maturi sau bătrâni.

Studiindu-se pelicule foarte fine de AH (pelicule uscate preparate din soluții apoase) la microscopul electronic s-a constatat că structura acestuia variază în raport cu concentrația sa. În concentrații mai diluate, peliculele sînt fără structură, de grosimi inegale, conținînd adesea lacune; în concentrații mai mari se formează filamente fine ramificate anastomozate. Astfel, se pare că acidul hialuronic în țesuturi se găsește fie sub forma unor mase compacte fie sub forma unor filamente sau fibrile.

Acidul hialuronic reprezintă una din principalele componente ale interstițiului, respectiv al substanței fundamentale, avînd un rol important atît în procesele metabolice cît și în bilanțul hidric, constituind o barieră viscoasă care poate fi modificată prin intervenția unor substanțe variate. În același timp, AH are și o importantă acțiune bactericidă și virulicidă. El pare să fie secretat de mastocite și fibroblaste, sau după alți autori aceste elemente celulare ar avea un rol important prin enzimele lor în diferențierea, precipitarea și depunerea acidului hialuronic în țesuturi.

Depolimerizarea acidului hialuronic se realizează în mod specific numai prin hialuronidază, deși mărirea permeabilității se poate realiza prin intermediul unor factori ergonali: vitamina B₆, vitamina C, hormoni etc., aceste substanțe neputînd însă produce hidroliza acidului hialuronic.

Producerea AH este stimulată de hormonii estrogeni, androgeni, hormonul somatotrop, ACTH și hormonii corticosuprarenali.

În ce privește hialuronidaza, ea reprezintă un complex de fermenți proteici care depolimerizînd acidul hialuronic posibil și pe cel condroitinsulfuric le reduce viscozitatea și mărește permeabilitatea.

Hialuronidaza se găsește în testicul, spermă, spermatozoizi în cantitate crescută. Acțiunea de depolimerizare a HD este complexă. Într-un prim timp se distrug legăturile dintre gruparea polizaharidică și cea proteică. Continuarea procesului de depolimerizare determină scăde-

rea viscozității, iar în cele din urmă hidroliza AH. Hialuronidaza are o acțiune strict specifică, acțiune care corespunde unei anumite structuri a acidului hialuronic, iar dezvoltarea ei așa cum a fost demonstrată pe diferite culturi microbiene are un caracter adaptativ față de structura substratului glicoproteic.

Activitatea HD este stimulată de corpul galben, de histamină, lecitină, cisteină, glutatation, precum și prin ioni de calciu și extirparea corticosuprarenalelor. Mediatorii chimici adrenalina, acetilcolina, ioni de calciu și potasiu favorizează acțiunea HD, mai ales prin anihilarea acțiunii inhibitoare a heparinei. O serie de substanțe inhibă acțiunea HD. Cele mai importante sînt heparina și substanțele specifice anti HD din ser. Corpii steroizi (colesterolul, estrogenii, sărurile biliare) extract de suprarenală, cortizonul, ACTH au de asemenea o acțiune inhibitoare.

Sistemul fermentativ HD—AH participă la o serie de procese fiziologice și patologice pe care vom încerca să le analizăm pe scurt.

Fecundarea ovulului se realizează prin participarea importantă a acestui sistem fermentativ. Ovulul este înconjurat de o coroană de celule, care sînt cimentate prin AH, această capsulă împiedicînd fecundarea. Distrugerea prin depolimerizare a acidului hialuronic dizolvă această capsulă și mărind permeabilitatea celulei favorizează pătrunderea spermatozoidului după care are loc rapid polimerizarea, ovulul devenind nepenetrabil pentru alți spermatozoizi. Adăugarea de HD în spermă mărește pînă la de 6 ori capacitatea de fecundare a spermei. HA se găsește atît în lichidul spermatic cît și în spermatozoizi, formarea ei fiind legată de spermatogeneză. Se găsește în cantități reduse în testiculii criptogenetici, imaturi, senili, cu o slabă activitate spermatogenetică. Absența sau alterarea HD testiculare, dar mai ales dezvoltarea unor substanțe anti HD explică un număr însemnat de sterilități masculine.

Permeabilitatea tisulară și capilară este un fenomen complex, care este influențat de factorii hormonal, vitaminici, nervoși, un rol important avîndu-l și sistemul fermentativ HD—AH. Astfel, administrarea de HD sau de extracte testiculare, mărește permeabilitatea tisulară și capilară participînd și la mecanismele de reglare a echilibrului hidric. Se pare că instalarea narcozei se face prin intermediul acestui sistem fermentativ.

HD mai are capacitatea de a sedimenta eritrocitele, necunoscîndu-se încă semnificația fiziologică și patologică a acestui fenomen.

Sistemul fermentativ HD—AH mărind permeabilitatea și scăzînd viscozitatea tisulară, reprezintă un factor de agresiune, care favorizează difuzarea microbilor, toxinelor și chiar a celulelor tumorale.

Referitor la metabolismul substanței fundamentale o mențiune aparte trebuie făcută asupra modificărilor de vîrstă ale sale. Procesul de îmbătrînire a substanței fundamentale, deși începe precoce, aproximativ la 30 de ani, prezintă intensități variabile care nu diferă numai de la individ la individ ci chiar de la organ la organ. Astfel, la nivelul substanței fundamentale se constată o condensare masivă, paralelă cu apariția de zone intens argentofile. Paralel cu aceste modificări se produce impregnarea cu collagen, cu substanță hialină, cu săruri calcare, uneori chiar cu amiloid, ducînd astfel la procese ireversibile de scleroză acelulară, caracteristice senilității (221). Sub aspect biochimic, se consideră că în

procesul îmbătrînirii substanței fundamentale un rol important ar avea transformarea grupărilor sulfhidrilice în grupări disulfidice.

Analizînd substanța fundamentală, o mențiune obligatorie trebuie făcută asupra membranelor bazale. Se cunoaște astăzi, existența subepitelii (rinichi, bronșii, epiderm) a unei membrane fine netede, refringente cu structură amorfă (472).

Microscopia electronică o prezintă a fi constituită din fibrile colagene cu periodicitate de 100 Å, între fibrile fiind un material amorf, omogen. Densitatea microelectronică a bazalei prezintă variații importante în funcție de gradul de polimerizare a substanței fundamentale cu predominanță mucopolizaharidică din care este constituită. De remarcă faptul, că există variații în ce privește raportul dintre fibrele colagene și substanța fundamentală la nivelul diferitelor sectoare din organism, unde întîlnim membrane bazale (336). Evidențiem, de asemenea, faptul că bazalele nu sînt complet edificate la naștere, ele structurîndu-se definitiv abia în jurul vîrstei de 3 ani. Totodată menționăm că celulele neoplazice invazive depășesc bazala pe care o rup.

La nivelul endoteliilor capilare întîlnim o membrană bazală de tip special numită membrană pericapilară constituită în afară de elementele obișnuite ale bazalei și din niște celule de tip special numite pericite. Este necesar, în lumina ultimelor cercetări, a se deosebi pericitele lipsite de proprietăți contractile de celulele Rouget pe care le întîlnim îndeosebi la rozătoare. S-a demonstrat în ultimul timp că pericitele ar prezenta proprietăți ce ar justifica înglobarea lor în sistemul reticulohistiocitar, cu atît mai mult cu cît originea lor pare a fi histiocitoblastul.

Remarcăm, de asemenea, faptul că membrana pericapilară prezintă variații după sectorul din organism, unde se găsește, atît sub aspect cantitativ și calitativ al constituenților săi cît și privind raporturile cu membranele bazale ale epitelilor.

Deși foarte subțire, membrana pericapilară menține integritatea capilarului căruia îi conferă rezistență și totodată elasticitate. Rolul deosebit al membranei pericapilare, comparativ cu cementul intercelular, reiese din experiențele făcute cu hialuronidaza testiculară. Această enzimă nu are efect asupra cementului intercelular dar acționează asupra membranei bazale determinînd apariția de peteșii hemoragice.

Funcție de caracterele membranei pericapilare, cercetări electronmicroscopice deosebesc existența a două tipuri de capilare: continue, cu celule endoteliale și membrană capilară continuă, și discontinue; în funcție de felul celulelor endoteliale, și de existența sau absența pericitelor se disting alte trei subtipuri: tipul I — fără pericite, tipul II cu pericite și fără membrană bazală, tipul III cu pericite și cu membrană bazală discontinuă. În acest sens trebuie menționat că cercetările histochimice arată că anumite teritorii posedă condiții morfologice care permit apariția leziunilor fundamentale din colagenoze, iar prin prisma teoriei imunitare se poate adăuga că există posibilitatea formării de anticorpi împotriva unor anumite structuri chimice, caracteristice pentru un teritoriu sau altul. În acest sens, al componentei patogene imunologice în colagenoze, pericitele par a avea un rol din ce în ce mai bine evidențiat (231).



Tot referitor la membrana pericapilară, trebuie să menționăm că enzimele depolimerizante și polimerizante ale mucopolizaharidelor îi pot modifica viscozitatea, iar prin aceasta influențează direct permeabilitatea capilară. Aceste schimbări se repercutează direct asupra organelor cu care vin în contact membranele pericapilare. Printre factorii polimerizanți și depolimerizanți ce acționează la acest nivel, în afară de cei evidențiați cu ocazia prezentării sistemului fermentativ hialuronidază-antihialuronidază mai cităm: anoxia ca un depolimerizant major și influența exercitată de către sistemul nervos, influență asupra căreia există încă multe puncte contradictorii în literatura de specialitate.

Considerînd cele de mai sus, se poate concluda că sistemul capilar constituie o unitate funcțională în care componenta conjunctivă are un rol deosebit în procesele de permeabilitate. Cunoașterea mecanismului permeabilității capilare, a permis înțelegerea etiopatogenei a numeroase maladii și îndeosebi a conjunctivozelor, în care reacția vasculară se situează printre primele manifestări histopatologice.

Tot legat de substanța fundamentală conjunctivă este necesar a face o mențiune asupra noțiunii de stromă. Este cunoscut astăzi că în spațiile intercelulare ce comunică cu zona dintre epiteliu și bazală, se găsește o atmosferă conjunctivă care inframicroscopic, histochimic și biochimic se demonstrează a fi formată din substanță fundamentală. Între această stromă și parenchim se stabilesc reacții complexe de interferență ce condiționează atât procesele fiziologice cît și procesele patologice. Este suficient să menționăm în acest sens doar însemnătatea deosebită din ce în ce mai mult elucidată a acestor relații în ontogeneză (306).

Concluzînd asupra substanței fundamentale din punct de vedere histofiziologic, se pot evidenția următoarele:

- substanța fundamentală reprezintă un complex multifazic în permanentă remaniere, funcție de starea fiziologică și patologică a organismului;

- modificările substanței fundamentale a interstițiului sînt condiționate polietologic, aceasta participînd la o serie de importante procese fiziologice și patologice, așa după cum am încercat să redăm.

Structura și funcționalitatea substanței fundamentale depind de gradul de polimerizare, respectiv depolimerizare a glicoproteinelor, respectiv a mucopolizaharidelor. Depolimerizarea se materializează în existența unor molecule mai mici, consistența substanței fundamentale semilichidă iar corolar permeabilitatea mărită; polimerizarea implică existența unor macromolecule mai mari, consistența substanței fundamentale de gel viscos, iar permeabilitatea scăzută. Gradul de polimerizare se evidențiază ușor prin reacțiile de metacromazie și cu acid periodic Schiff. Se poate afirma că funcționalitatea acestei substanțe fundamentale este dependentă de prezența MPZ acide, substanțe care explică prin polimerizarea și depolimerizarea lor dinamica acestei structuri.

Substanța fundamentală reprezintă substratul material al unor funcțiuni importante întrucît ea permite difuziunea plasmei interstițiale împreună cu electroliții, sărurile și proteinele cu moleculă mică constituind un adevărat mediu intern al organismului, și, în același timp, reprezintă prin viscozitatea sa, o barieră pentru microbi și alte substanțe toxice

intervenind atât pe această cale cât și imunologic în mecanismele de apărare ale organismului. Factorii enzimatici (hialuronidaza) hormonal, toxici (toxine microbiene) care diminuează gradul de polimerizare cu mărirea permeabilității favorizează invadarea organismului.

Modificările biofizicochimice și histologice ale substanței fundamentale constituie una din explicațiile principale ale proceselor de permeabilitate capilară, de uzură și îmbătrânire cât și unele aspecte patologice dintre care îndeosebi cele legate de conjunctivoze.

3. Componenta fibrilară. Elementele fibrilare ale țesutului conjunctiv, sint reprezentate de fibrele de reticulină, de collagen, elastice și oxitalamice.

a) *Fibrele de reticulină* : sint structuri fine, ramificate de calibre foarte variate ce formează o adevărată rețea cu ochiuri de mărimi diferite. Sint evidențiable histologic îndeosebi prin impregnația argentică Gömöri.

Ultrastructural, ele sint formate din fibrile foarte fine ce realizează o rețea dezordonată, diametrul lor fiind de 100 Å, ele prezentînd discuri clare și întunecate ce dau naștere unor strițiuni transversale cu o periodicitate bine definită (415).

Histochimic, fibra de reticulină este formată dintr-o lipoglicoproteină în asociere cu aminoacizii : cisteina, glicocolul, acidul glutamic (lipsește după unii autori total hidroxiprolina) și elemente anorganice ca sulful și fosforul. Fibrele și fibrilele sint înglobate într-o teacă de mucopolizaharide neutre PAS-pozitive. În general, aceste fibre par a se forma în apropierea celulelor reticulare, cu toate că le putem întîlni și în alte regiuni ca spre exemplu în membranele bazale, sau pericapilare.

În țesutul conjunctiv lax, aceste fibre sint puțin numeroase, fapt interpretat drept consecință a collagenizării lor. Ele sint mai abundente în organele la care schimburile între sînge și celule sint mai intense, deci nivel la care este necesară o permeabilitate și difuziune mare ca spre exemplu în glandele endocrine, ficat, plămîni etc. De asemenea în organele hematoformatoare ele sint extrem de abundente și împreună cu celulele reticulare formează stroma sau țesutul reticular, al sistemului hematopoietic. Datorită structurii lor fibrele reticulare sint rezistente, prezentînd în același timp și un grad mai marcat de elasticitate comparativ cu fibrele colagene, fapt ce permite organelor ce le conțin (exemplu cele hematoformatoare), modificări de formă în diferitele momente funcționale.

Fibrele reticulare au un rol important în difuziune, permeabilitate și în rezistența față de invazia microbiană, aceasta din urmă, grație proceselor de polimerizare și depolimerizare pe care le pot suferi. Totodată fibrele reticuline au capacități antigenice specifice, ele intervenind în mecanismele imunologice.

Legat de fibrele reticulare se pune problema relațiilor acestora cu fibrele de collagen. Frecvent, aceste două tipuri de fibre sint inegal repartizate în diferitele sectoare ale țesutului conjunctiv, în sensul predominanței uneia sau alteia dintre aceste entități. De-a lungul anilor, punctele de vedere ale cercetătorilor au fost în controversă considerîndu-se reticulina și collagenul fie unități morfochimice distincte, fie una și aceeași sub-

stanță, în grade diferite de maturare. Apariția tehnicilor inframicroscopice a aruncat o lumină nouă asupra acestei probleme. Diferențele între fibrele conjunctive și fibrele de reticulină sînt legate de organizarea lor. Se pare că în ambele structuri există un element comun, fibrila primară de collagen și un element diferit reprezentat de substanța fibrilară. Ceea ce ar distinge aceste două tipuri de formațiuni este modul de agregare al fibrelor lor elementare. În această agregare ar interveni un material provenit din substanța fundamentală conjunctivă, încă incomplet precizat chimic structural, cunoscîndu-se doar bogăția lui în mucopolizaharide. În rețeaua de reticulină fibrele primare de collagen ar fi reunite printr-o matrice amorfă, bogată în mucopolizaharide și legături de tip sulfhidril, responsabile de tinctorialitatea argentofilă, în timp ce în rețeaua de collagen există mai puțin substanță interfibrilară, agregarea unităților de tropocolagen făcîndu-se prin legături de coeziune de ordin fizic preponderent. Acest punct de vedere se bazează pe evidențierea electronomicroscopică a acelorași striatii atît la fibrele de collagen cît și la cele de reticulină.

Cu toate acestea, cercetările biochimice și histochimice vin să infirme părerea după care reticulina și collagenul ar fi în esență unul și același element, demonstrînd, așa după cum s-a relevat în capitoul de biochimie, că fibrele de reticulină și cele de collagen reprezintă două entități distincte, avînd o morfologie și o structură fizico-chimică proprie fiecăreia dintre ele. De asemenea posibilitatea collagenizării fibrelor reticulare întîlnită în numeroase afecțiuni ale conjunctivului aduce argumente tot în sensul individualității celor două structuri fibrilare.

b) *Fibrele colagene.* Sînt structurile fibrilare cel mai frecvent întîlnite în țesutul conjunctiv, ele avînd o grosime de 2—4 microni, nefiind anastomozate între ele, și formînd o textură ce se orientează în sensul de acțiune al factorilor mecanici externi. Ele se colorează în roșu cu metoda Van Gieson. Examineate în contrast de fază, ele apar birefringente dat fiind se pare modul în care se grupează fibrele și protofibrele.

În cadrul substanței fundamentale, fibrele colagene au o individualitate proprie, marcată prin prezența unui spațiu perifibrilar sau spațiu de difuziune, prin care difuzează plasma interstițială necesară nutriției celulare. Cantitatea de lichid interstițial din aceste spații este dependentă de gradul de polimerizare a substanței fundamentale: în cazul că viscozitatea substanței fundamentale este scăzută, aceste spații se încarcă cu lichidul transsudat din capilare constituindu-se edemul (13S).

De asemenea, fibrele colagene le întîlnim alături de celelalte elemente ale țesutului conjunctiv la nivelul stromei.

Electronomicroscopic fibrele de collagen prezintă un diametru minim de 80 Å și maxim de 200—300 Å. Ele se grupează în pachete paralele, astfel încît pe secțiune, dată fiind densitatea periferică mai mare decît cea centrală, electronomicroscopic ele par a avea formă tubulară. Acest fapt este probabil legat de posibilitatea absorbției periferice de către fibre a unor proteine ale substanței fundamentale. De asemenea fibrele prezintă o striatie transversală formată din porțiuni dense și porțiuni clare ce se succed regulat periodic la distanțe de 640 Å. Banda mai densă este numită banda B de autorii americani sau H de germani,

iar banda mai puțin densă este numită banda A respectiv D. În fibrele supuse extensiei, bandele clare par a fi mai extensibile decât cele întunecate, în aceste condiții perioadele putându-se alungi până la 6000 Å. Bandele dense întunecate la rîndul lor pot fi divizate în alte două semibenzi (benzile delta). După unii această subsegmentație ar reprezenta o stare patologică a collagenului. Remarcăm faptul că aceste striatii prezintă o serie de variații în funcție de organ, de specie sau de starea patologică. Se consideră că aceste striatii ce apar electronomicroscopic ar fi legate de constituția biochimică a scleroproteinei colagene, care în lanțul său relevă o periodicitate regulată în ce privește grupările hidroxiprolinice argininice și lizinice ce la rîndul lor ar prezenta o capacitate sporită de a stabili legături cu moleculele de acid fosfotungstic utilizat drept colorant microelectronic. Cu toate acestea, problema are încă multe necunoscute (463).

Remarcăm, de asemenea, că aceste fibre colagene conferă țesuturilor o mare rezistență permițînd, în același timp, și mișcări de deplasare și alunecare, ele avînd un rol important în adaptarea țesutului conjunctiv la acțiunea factorilor mecanici (367, 408, 409, 410).

c) *Fibrele elastice*. Se colorează în mod specific cu orceină, rezorcinafuxină etc. și formează la nivelul țesuturilor conjunctive rețele anastomozate cu ochiuri mari (19). De reținut faptul că prin metilare se produce blocarea posibilității de colorare a elastinei prin metodele uzuale (113, 298). Fibrele elastice suportă întinderi pînă la valori de 100%, fără a se rupe, spre deosebire de collagen ce suportă numai 50%. De asemenea menționăm faptul că fibrele elastice prezintă o fluorescență moderată și nu dau imagini specifice în condițiile difracției cu raze X. Electronomicroscopia evidențiază fibrele elastice ca fiind formate dintr-o substanță densă adesea omogenă, prezentînd pe alocuri puncte de discontinuitate orientate în axul fibrei și caracterizate printr-o mai mare claritate. De obicei în vecinătatea fibrelor elastice omogene se constată și prezența de fibre colagene. Examinarea în lumină polarizată relevă că fibrele elastice în mediu apos sînt izotrope în stare de repaus și birefringente în stare de tensiune. În alte medii, ca spre exemplu în fenol sau albastru de toluidină, se obțin efecte de birefringență deosebite.

Astfel, rezultă că microscopia electronică (91, 92), cît și studiile în lumină polarizată atestă entitatea morfochimică a fibrei elastice (275).

De asemenea, trebuie menționat că există deosebiri între fibrele elastice situate în diferite organe atît sub aspect biochimic cît și histochimic cantitativ (466). Odată cu progresiunea în vîrstă se produc modificări în conținutul de hidroxiprolină (317), cît și în ce privește aspectul lor histologic în sensul unei îngroșări și fragmentări a rețelei elastice (318).

Proprietățile tinctoriale, fizice și caracterele electronomicroscopice suferă modificări în diferitele stări patologice (427).

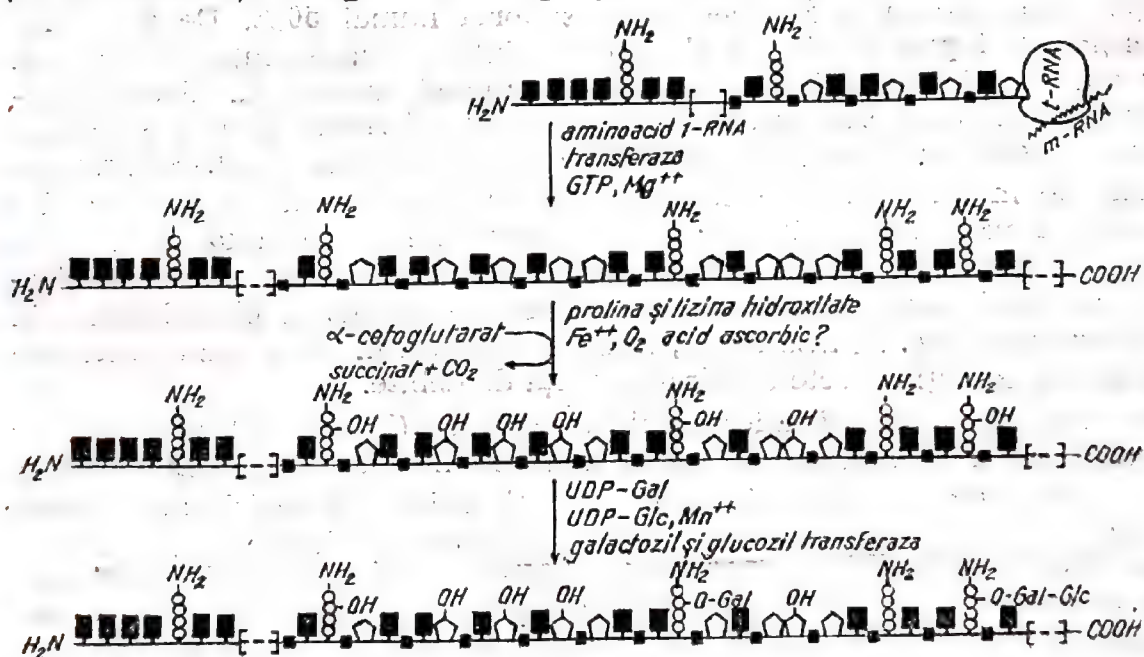
d) *Fibrele oxitalamice*. Aceste fibre, caracterizate prin rezistența absolută la acțiunea acizilor cît și prin colorarea lor selectivă cu clorură de uraniu, reprezintă un element fibrilar descoperit în ultimul timp a fi prezent în țesutul conjunctiv și considerat de către unii autori drept o unitate distinctă iar de către alții drept o varietate de fibră elastică.



ASPECTE DE HISTOGENEZA

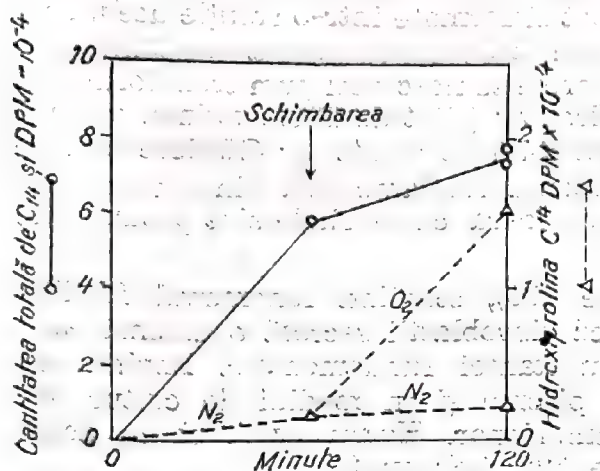
Referitor la histogeneza fibrilară este necesar a detalia o serie de elemente, unele dintre ele achiziții de dată foarte recentă, acestea intrucât considerăm procesul de formare a fibrelor conjunctive drept element esențial în patogeneza bolilor de collagen, tulburarea fibrilogenezei putînd da, după părerea noastră, explicația multor necunoscute existente încă în acest domeniu.

Histogeneza fibrei de reticulină este încă o problemă destul de obscură date fiind, așa după cum s-a arătat, și punctele numeroase neclare privitoare la raporturile între collagen și reticulină. Pornind de la observația că în o serie de organe cum ar fi ficatul și plămînul nu întîlnim în mod obișnuit collagen, și în același timp este foarte discutabil dacă se găsesc fibroblaste, constatare valabilă și pentru rinichi (109), în timp ce rețeaua reticulinică și celulele reticulare mai corect spus histiocitoblastele sînt prezente, se poate considera că avem de a face cu un nivel celular de sinteză diferit, pentru reticulină și pentru collagen. Astfel, reticulină ar fi elaborată de către celulele reticulare în timp ce collagenul ar fi elaborat de către fibroblast. Aceasta cu atît mai mult cu cît, în anumite condiții patologice cum ar fi de pildă ciroza hepatică, proces patologic în care găsim și prezența de fibroblaste în ficat sau cînd sub acțiunea a diverși factori fizico-chimici este stimulat mezangiul renal, în producerea de fibroblaste (109), avem de a face și la nivelul acestor organe cu apariția de substanță collagenă într-o proporție net sporită cantitativ.



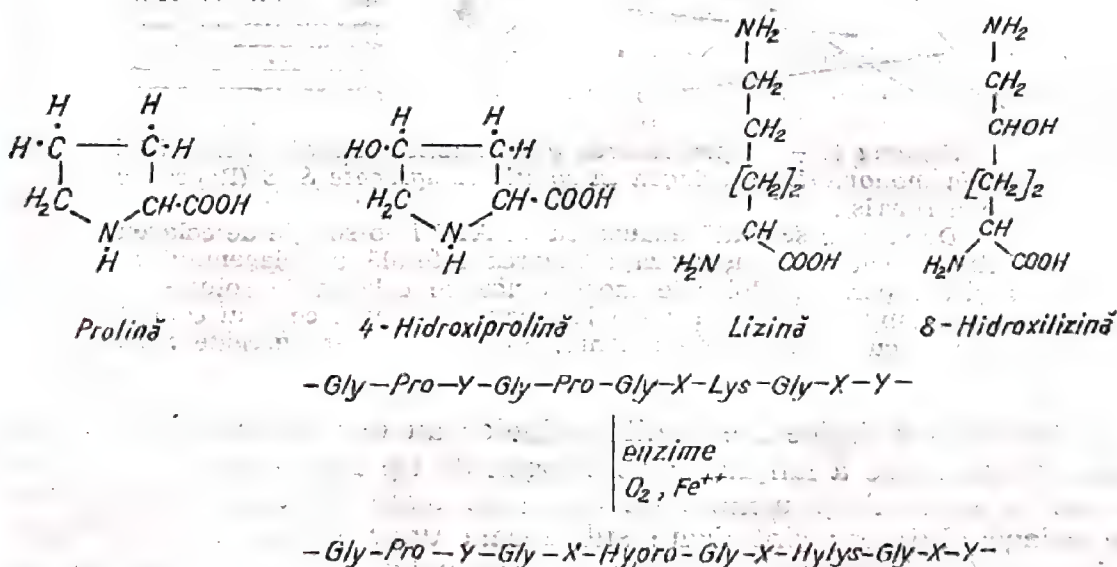
Schema 5. — Reprezentarea schematică a biosintezei intracelulare a collagenului.

Simbolurile pentru diverșii aminoacizi sînt cele indicate în fig. 1. Capetele H_2N -terminal și $HOOC$ -terminal sînt „telopectide” atipice și rezultatele recente arată că o parte a structurii atipice la capătul NH_2 -terminal se clivează extracelular, pentru a da molecula de trofocolagen care se găsește în miofibrile. După cum s-a discutat în text, toate hidroxilările Pro și Lys se pot produce după ce polipeptida în stare născîndă este liberată din ribozomi, dar mai este încă controversat faptul dacă în anumite condiții unele din hidroxilări se produc în timp ce capătul $HOOC$ -terminal mai este încă legat de complexe ribozomice.



Schema 6. — Incorporarea de Pro marcat cu carbon radioactiv (^{14}C) în proteină și transformarea ^{14}C -Pro legat de proteină în collagen ^{14}C -Hypro (reprodus după Prockop).

Patru tibii constind din cartilaj neosificat aproape pur au fost îndepărtate din embrioni de pui de găină în vîrstă de 10 zile și introduse în tuburi conținînd 2,5 ml de mediu simplu cu conținut de glucoză, săruri anorganice și tampon de bicarbonat-fosfat. Tuburile s-au spălat cu nitrogen și 5 μ Ci de ^{14}C -L-Pro s-au injectat prin dopuri pe tuburi. După o incubatie de 60 de minute la $37^\circ C$, ^{14}C -Pro a fost „alungat” prin injectarea a 360 μ g de ^{14}C -Pro. O probă a fost apoi expusă la aer, iar cealaltă a fost ținută sub azot în vederea unei alte perioade de incubatie de 60 de minute. Apoi probele au fost omogenizate și dializate, după care s-au testat ^{14}C și ^{14}C -Hypro total nedializabil. DPM înseamnă dezintegrări pe minut. Valorile sînt luate din articolul lui Juva ș.a.⁷³



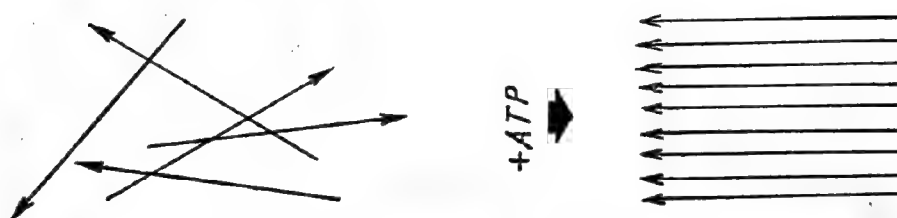
Schema 7. — Schemă rezumativă a sintezei Hypro și Hyllys în collagen prin hidroxilarea Pro și Lys în protocollagen.

După cum s-a arătat, enzimele hidroxilante au nevoie de oxigen și fier și ele sînt specifice reziduurilor Pro și Lys în poziția „V” a secvențelor — GLY-X-Y.

Histogeneza collagenă este de asemenea foarte complexă (schemele 5, 6, 7). Înainte cu 200 ani, Haller (citată după 130) susținea că fibrele sînt elemente primordiale ale organismului. Ulterior, s-a considerat că sub-

stanța fundamentală a țesutului conjunctiv este un reziduu al unei substanțe celulare provenite din sânge (citoblastema primordială). Din această substanță s-ar forma celulele și fibrilele. Mai târziu, Nageotte (cit. de 130) reia această teorie susținând că substanța fundamentală se dezvoltă dintr-un precursor general al acesteia (albuminoidele mediului intern), și arată că fibrele colagene pot fi formate într-o soluție acelulară, afibrilară, de collagen. Alții considerau (353) că substanța fundamentală provine din membrana celulară, că fibrele se nasc deci prin transformarea ectoplasmei periferice a celulelor. Virchow (cit. de 231) susținea că substanța intercelulară fibrilară este secretată de celule iar Gülliere (cit. de 231) socotea că celulele secretă substanța fundamentală din care derivă secundar fibrilele. În general, se considera că fibrilele sînt produse ale diferențierii celulo-plasmatică.

Mai recent, Doljanski (cit. de 435), studiind fenomenul fibrilogenezei în cultură de țesut, crede că fibroblaștii secretă o enzimă care acționează în acest sens asupra substanței fundamentale. Enzime cu acțiuni asemănătoare se găsesc în plasmă și în mediul de culturi de țesuturi, constituit din extractul embrionar. Hariss arată că în acest proces un rol important este jucat de ATP (schema 8).



Schema 8. — Reprezentarea diagramatică și reală a tranziției de la monomerii de collagen în soluție la agregate SLS (Reprodus după Harris).

După cum se arată adăugarea de ATP la o soluție de collagen într-un acid slab ușurează agregarea laterală a collagenului în registru perfect. Molecule monomerice de collagen în soluție au fost examinate prin microscopie electronică după ce s-au colorat negativ cu molidat de amoniu. S-au evidențiat agregate SLS.

Studii biochimice ale pielii bovinelor au dus la descoperirea unei forme precursoră a lanțurilor de collagen de tip I și această descoperire a fost la scurt timp urmată de aceea că toate lanțurile polipeptidice ale collagenului sînt sintetizate sub forma unor lanțuri de procollagen mai mari. Aceste lanțuri sînt sintetizate pe polizomi fixați de membrană pe reticulul endoplasmic rugos (RER). Aceste lanțuri pro- constau dintr-o regiune colagenoasă centrală (Glg — X — Y) și regiuni polipeptidice necolagenoase terminale, atât amino (N), cât și carboxi (C). Un segment collagenos scurt, (Glg — X — Y) (10) este prezent în propeptida N-terminală a collagenului de tip I, dar cea mai mare parte a acestei propeptide și întreaga propeptidă C-terminală sînt necolagenoase (9, 10, 20). Deoarece aceste propeptide au greutatea moleculară aparentă de 20 000 (propeptida N-terminală) și 34 000 (propeptida C-terminală), greutatea moleculară aparentă a lanțurilor pro- ale procollagenului interstițial este

154 000, iar greutatea moleculară aparentă a unei molecule de procologen din țesuturile conjunctive este 450 000 (8, 10, 20).

Studii recente asupra sintezei collagenului în sisteme aceluare au arătat că lanțurile de procologen sînt în realitate sintetizate sub formă de lanțuri de preprocologen cu aprox. 100 reziduuri suplimentare la începutul propeptidei N- terminale (20). Se crede că aceste reziduuri reprezintă o peptidă semnal sau o peptidă conducătoare („leader“) pentru inițierea sintezei și extinderii în reticulul endoplasmic rugos a lanțurilor peptidice care se nasc. Această prepropeptidă este apoi rapid îndepărtată din lanțurile pro- în RER, iar restul propeptidei N- terminale rămîne intact pînă cînd procologenul este secretat în spațiul extracelular. După cum se arată mai jos, s-a demonstrat că această propeptidă N- terminală joacă un rol important atît în metabolismul normal al collagenului cît și în boala dermatosparaxis la bovine, ovine și om.

De asemenea procesele de *transcriere* și *translație* intervin în sinteza collagenului.

La fel ca pentru toate proteinele, transcrierea mesajului genetic de la DNA la mesagerul RNA (m RNA) reprezintă prima etapă în sinteza fiecărui lanț de preprocologen. Apoi are loc translația fiecărui RNA diferit pe polizomii de pe RER și fiecare lanț polipeptidic care se naște se extinde prin membrană în lumenul acestui organit. Deoarece aceste procese determină structura primară a proteinelor, noi presupunem că defectele de transcriere sau translație vor fi răspunzătoare de defecte ale secvenței primare de aminoacizi din lanțurile polipeptidice de collagen. În afară de aceasta deoarece se consideră că majoritatea bolilor cu transmitere ereditară dominantă comportă defecte structurale ale proteinelor, presupunem că defectele dominante autosomale ale collagenului se datorează unor modificări structurale primare ale moleculelor. Existența acestor defecte mai trebuie încă demonstrată, dar există astăzi o serie de modele pe animale cu defecte dominante autosomale ale collagenului și aceste modele constituie instrumente prețioase pentru studii asupra erorilor de transcriere și de translație în patogenia bolilor collagenului. În afară de aceasta, există o serie de boli dobîndite în care se produc modificări importante ale ritmurilor sau tipurilor de sinteză a collagenului și aceste modificări vor rezulta din modificări reglatoare ale transcrierii și translației.

Keith și Porter (357, 358, 359, 360) au folosit microscopul electronic pentru a studia modificările ce apar în culturile de fibroblaști. Ei găsesc că în aceste condiții se formează într-adevăr fibre de collagen, dar aceste fibre au altă periodicitate decît fibrele collagenului obișnuit (200 sau chiar 100 Å) (134). Ei observă, că fibroblaștii sînt înconjurați de fibre colagene scurte.

Jackson (133), descriind filamente intracitoplasmice în culturi de țesuturi, subliniază că în țesutul collagen embrionar se găsesc foarte mari cantități de fibre scurte cu periodicitatea de 210 Å în loc de cea de 640 Å care este găsită în collagenul matur.

Robb-Smith (404) arată prin cercetări de ordin metabolic, că în stadiul inițial al fibrilogenezei există forme de proteine solubile nefibroase analoge cu procologenul și că treptat complexul glucidic procola-

genic solubil se disociază în timpul transformării în fibre de collagen insolubile mature.

Fessler (131) demonstrează pe culturi de fibroblaști că prin hidroliza anumitor mucopolizaharide cu ajutorul hialuronidază se inhibă formarea de fibre colagene. Această experiență subliniază rolul mucopolizaharidelor în formarea collagenului și face plauzibilă părerea că fibroblaștii potențează acest proces. Experiențele făcute cu acid ascorbic par să întărească presupunerea precedentă (158). Faptul observat adeseori, că proliferarea fibrelor de collagen este asociată cu proliferarea de fibroblaști, a dus la ideea exclusivității originii celulare a fibrelor colagene.

Klemperer (229, 230) aduce o serie întreagă de dovezi după care fibrele colagene s-ar naște și prin mecanisme extracelulare. Patologia vine în sprijinul acestui mod de a vedea. De pildă, în sclerodermia generalizată există o hiperplazie marcată a fibrelor țesutului conjunctiv, fără a se găsi însă o activitate fibroblastică crescută. Este foarte probabil că procesul de formare fibrilar să țină și de factorii extracelulari (232).

Cercetări recente par să ateste că fibroblastul, celula cea mai răspândită în interstițiile conjunctive, are capacitatea de a sintetiza atât mucopolizaharide cât și collagen (333). În perioada când se sintetizează collagen cresc diametrele celulare, nucleul devine mai clar iar în interiorul lui apar nucleoli voluminoși. Concomitent cresc în citoplasmă acizii ribonucleici și fosfatazele alcaline. Capacitatea colagenoformatoare inhibă pentru o anumită perioadă potențialitatea de multiplicare a celulei (86). După ce această activitate funcțională încetează, diametrele fibroblastului se reduc, nucleul devine tahicromatic, scad acizii ribonucleici și fosfatazele alcaline și apar intra- și extracelular substanțe identificate histochimic ca mucopolizaharide acide și neutre. Celula trece într-o altă fază a activității ei, aceea de elaborare a substanței fundamentale. Este însă posibil ca în aceeași perioadă de timp unele fibroblaste să secrete macromolecule de collagen, iar altele mucopolizaharide, întrucât prezența unor anumite cantități și calități a acestor substanțe sint necesare în interstițiile unde se produce maturarea fibrelor (98, 364).

Studii biochimice indică faptul că în geneza collagenului din fibroblast intervin o serie de etape decelabile biochimic (93). Astfel fibroblastul duce inițial la formarea de collagen solubil pentru care prin încorporare de acid miristic și aldoză se transformă în collagen solubil în acid (487). Collagenul acid solubil prin pierderea aldozei și acidului miristic și înglobarea de acid glucozaminic se transformă în collagen fibroid insolubil. În această transformare, un rol important ar avea și hialuronidaza (fig. 2).

Existența tipurilor de collagen acid solubil (în acid acetic), collagen insolubil și collagen neutru solubil sau alcalin solubil (în alcali sau săruri neutre) a fost confirmată și prin producerea unui granulom subcutanat prin injectare de caragenin (poligalactoză sulfată) (392, 96).

Tot în acest sens Wood (489) a evidențiat că fibrele se formează în soluții de collagen (extras din piele de vițel cu acid acetic) în două faze distincte și succesive (perioada inițială latentă și o fază de creștere). Datele cinetice și electronomicroscopice au explicat corespunzător presupunerea că prima fază constă în agregarea particulelor de collagen, în

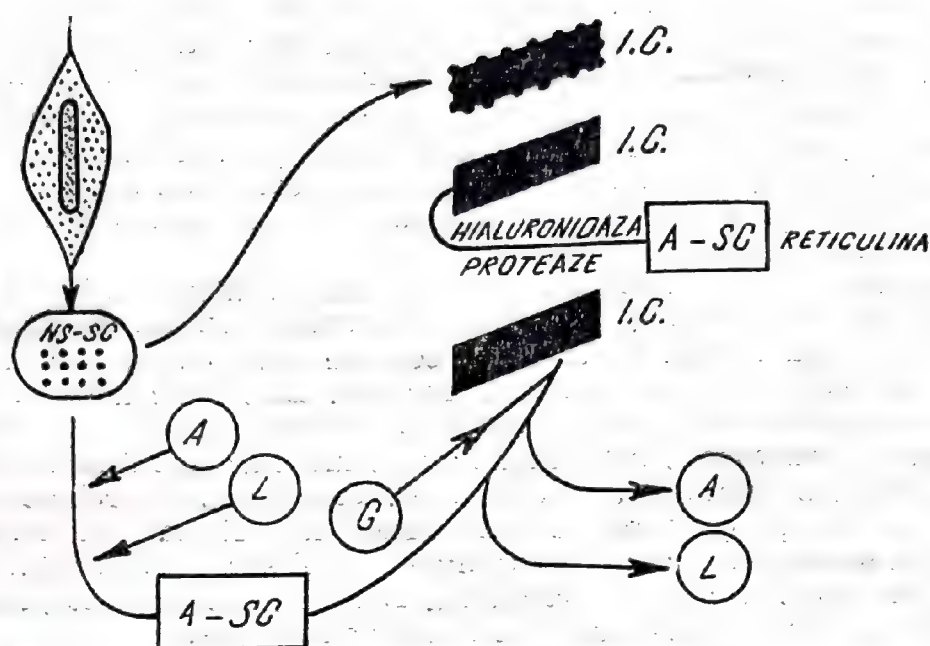


Fig. 2. — Histogeneza fibrei colagene (după Pearse). Explicația în text.

soluție formîndu-se nuclee și că în a doua fază aceste nuclee cresc prin colectarea de collagen din soluție. Viteza de creștere în timpul celei de a doua faze și diametrul fibrilelor formate depinde de procesul nucleației și de numărul și forma nucleelor (93). Anumite observații, în special câteva aspecte ale efectului condroitinsulfatului asupra vitezei de formare a fibrilelor au putut fi explicate greu cu ajutorul acestui model simplu, cercetările sugerînd că nucleerea și creșterea pot fi procese fundamentale diferite. Se presupune că nucleele sînt produsul de agregare al unei fracțiuni mici din collagenul total din soluție, restul collagenului nefiind capabil să formeze nuclee dar fiind capabil să formeze agregate pe nuclee care la rîndul lor formează fibrila, existînd astfel o heterogenitate a collagenului solubil (473).

Un tip asemănător de heterogenitate a collagenului solubil în acid a fost propus de Doty (490), care arată că în soluțiile de collagen solubil, în citrat, există o cantitate mică de material agregat care nu a putut fi îndepărtat decît prin centrifugare prelungită.

Alți autori au observat că în anumite condiții experimentale collagenul ce a fost precipitat din diferite soluții de collagen solubil în săruri neutre la 37°C, a putut fi împărțit în trei fracțiuni A, B, C. Una din aceste fracțiuni (A) se dizolvă din nou atunci cînd precipitatul este păstrat la 0°C timp de 48 de ore iar cealaltă fracțiune (C) nu se dizolvă (131).

În cazul collagenului solubil în citrat și a collagenului solubil în acid efectele de mai sus nu sînt atît de pronunțate. Nu numai îndepărtarea nucleelor prezintă un efect mai mic asupra vitezei de precipitare a restului de collagen, dar și precipitatele din aceste tipuri de collageni insolubili se dizolvă din nou ușor prin răcire. Aceste observații sugerează ideea că tipul de molecule de collagen care este capabilă să formeze nuclee

constituie o proporție mai mare și că viteza de formare a fibrilelor în condițiile experimentale standardizate e mai mare în cazul collagenului solubil în citrat decât în cazul collagenurilor solubile în săruri neutre (485).

Orekovich (491) a observat că în timp ce collagenul solubil în citrat dă naștere la un amestec de doi componenți (alfa și beta) în greutate aproximativ egală, care au putut fi separați, collagenul solubil în săruri neutre, denaturat, a dus îndeosebi la formarea de component alfa cu o cantitate mică de component beta.

Experiențele de precipitare arată că relația între fracțiunile A și C ale precipitatului obținut din collagenul solubil în săruri neutre sînt asemănătoare cu relația de creștere, ceea ce arată că fracțiunea C este identică cu collagenul ce formează nucleeele. Este logic a se presupune că dacă collagenul ce formează nucleeele prezintă un conținut neobișnuit de ridicat în component beta, atunci acest lucru ar trebui să fie oglindit în compoziția subunitară a fracțiunii C. Fracțiunea C, trebuie de fapt să dea naștere la o proporție considerabil mai ridicată de component beta, decât se obține în cazul fracțiunilor A și B sau a collagenului nefracționat. Mai mult decât atât, fracțiunea B care nu e complet precipitată în condițiile utilizate nu dă naștere la component beta.

Pe baza lucrărilor lui Grassman (162), se arată că aceste componente sînt derivate din moleculele de collagen ce prezintă o structură triplumelcată la care două catene polipeptidice sînt legate în cruciș. Prin denaturarea atunci cînd structura triplumelcată se descompune, fiecare melc dă naștere la o singură catenă (component alfa) și o catenă dublă (component beta). Ei de asemenea propun, că în molecula collagenului solubil în săruri neutre predomină tipul în care nu există legături încrucișate și care prin denaturare dă naștere numai la componenta alfa.

Collagenul solubil în citrat conține 75% din tipul II, iar collagenul solubil în săruri neutre conține 25—30% din tipul II.

Fracțiunea C (în special collagenul ce formează nucleee) conține 50% din tipul II; iar fracțiunea A (collagen de creștere) conține 30% din tipul II. Luat împreună cu rezultatele experiențelor de precipitare, acest lucru arată că moleculele de tipul II se agregă mai ușor decât cele de tipul I, formînd nucleee. Deși la ultracentrifugare se vede că există o ușoară transformare a tipului I în tipul II (o micșorare a conținutului total de component alfa și o creștere a conținutului total de component beta). În timpul fracționării, o altă interpretare a acestor rezultate ar fi aceea că collagenul ce formează nucleee prezintă o tendință mai mare de a suferi transformări de la tip I la tip II decât prezintă collagenul de creștere. Autorii mai sus citați au tras concluzia pe baza unui studiu de incorporare a glicinei marcate cu ^{14}C în componentul alfa și beta, obținute din collagenul solubil din pielea de șobolan, că în timpul fibrilogenezei fibrei de collagen are loc o stabilizare a fibrei de collagen, ce implică o transformare a componentului alfa în component beta (respectiv acest lucru indică conversia tipului I în tip II), dar legarea transversală intermoleculară va avea probabil același efect confirmînd ipoteza enunțată de Jackson (211, 212).

Tot privitor la fibrilogeneză menționăm cercetări (218) ce indică un paralelism între intensitatea procesului de neoformare a fibrelor fuxinofile și bogăția în mucopolizaharide a substanței fundamentale. În

cazul de fibrilogeneză intensă sînt eliminate din celule adevărate filamente metacromatice, care ar favoriza precipitarea de-a lungul lor a macromoleculelor de collagen. În plus, spațiile interfibrilare ar constitui un mediu favorabil agregării lanțurilor polipeptidice, datorită sarcinilor electrice negative, ca și pH-ul acid al soluțiilor coloidale mucopolizaharidice (460). De aceea substanța fundamentală a țesutului conjunctiv tînăr, cum este cel embrionar, sau cea a proliferării lor granulomatoase, formează „machete” pentru fibrele de collagen. Pe măsură ce se produce maturarea fibrilei, mulajul exterior mucopolizaharidic este eliminat sub acțiunea hialuronidazei și a altor factori depolimerizanți, explicîndu-se astfel de ce țesutul conjunctiv tînăr are o metacromazie mai intensă decît cel matur. Prezența unor acumulări de mucopolizaharide a fost menționată (460) ca mecanism patogenetic al sclerozelor pulmonare de etiologie tabagică și histaminică. Nu se știe încă suficient de bine cum determină mucopolizaharidele precipitarea fibrilară a collagenului, deși se acordă o atenție deosebită acestei probleme.

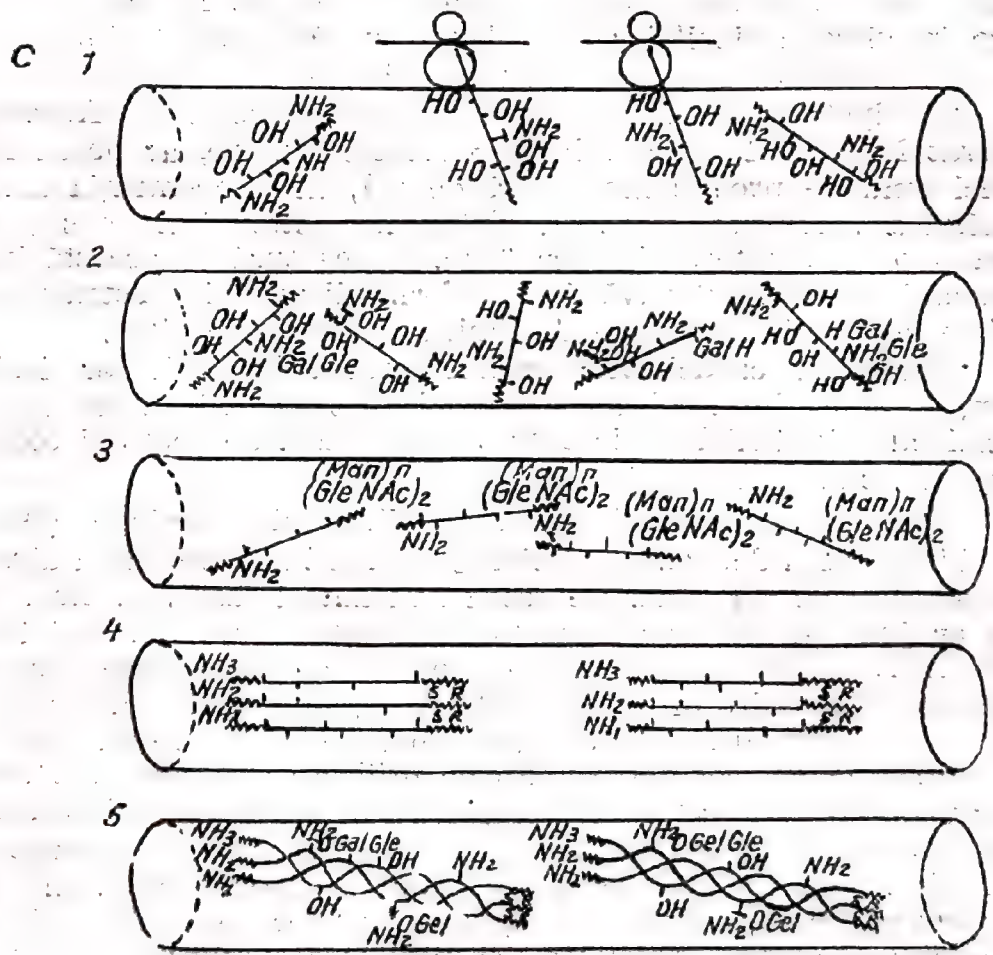
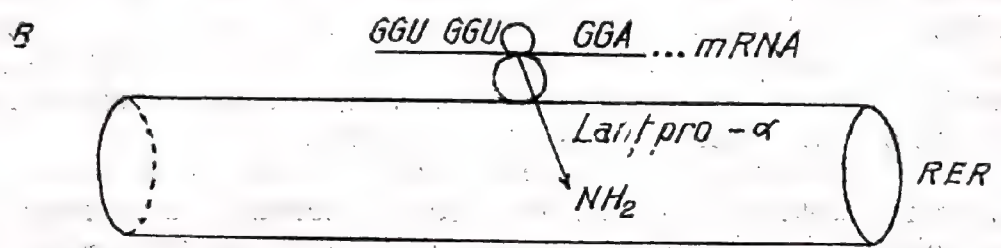
Din serul fiziologic, în care collagenul se dizolvă, el poate fi reprecipitat prin simpla încălzire la temperatura corpului, cînd apar la microscopul electronic fibrele cu ultrastructură asemănătoare celor din organismul normal, avînd o periodicitate din 640 Å. Aceste tehnici de formare in vitro a fibrilelor de collagen au fost mult utilizate în ultimii ani, dînd rezultate destul de constante. Plecîndu-se de la aceste observații s-a emis ipoteza că și in vivo collagenul secretat de fibroblaste, sau dizolvat în mediul intercelular din fibrele mature, ar putea reprecipita atunci cînd se produc modificări de pH, de concentrația sărurilor, de densitatea sarcinilor electrice. Collagenul astfel format s-a dovedit a avea și o capacitate antigenică (346). În legătură cu această ipoteză trebuie amintită teoria dizolvării și neoformării succesive a structurilor interstițiale argintofile susținută de Smirnova-Zamcova (426).

Cercetînd capacitatea tuturor mucopolizaharidelor izolate pînă acum, de a precipita collagenul din soluții s-au obținut rezultate pozitive numai cu acidul hialuronic extras din creasta de cocoș și condroitinsulfatul extras din cartilaj (165, 166).

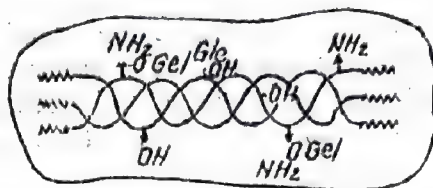
Nu s-au putut confirma afirmațiile lui Morsione (492), asupra posibilității de a determina alinierea fibrilară a collagenului dizolvat, prin administrare de heparină. De aceea unii autori susțin că mucopolizaharidele ar juca un rol mai important în organizarea matricei interstițiale de formare a fibrilelor, decît în procesul de precipitare propriu-zis. În organism și mai ales în condiții patologice, aceste substanțe nu acționează însă sub formă purificată ci sub formă de complexe cu proteinele, iar concentrațiile lor pot depăși pe cele utilizate experimental. Trebuie reținute și observațiile care arată că pentru determinarea alinierii fibrilare a collagenului au importanță în primul rînd factorii cu greutate moleculară mică, cum sînt metaboliții obișnuiți ai organismului. În plus, apare ca probabilă și capacitatea mucopolizaharidelor de a inhiba fibrilogeneza în anumite condiții fiziologice și patologice. Avînd molecule mari și formînd agregate cu proteinele, ele pot să se interpună între lanțurile polipeptidice ale scleroproteinelor și să împiedice orientarea lor fibrilară (460). Făcînd o sinteză a datelor existente privind fibrilogeneza collagenă putem conchide asupra următoarelor etape (Schema 9).



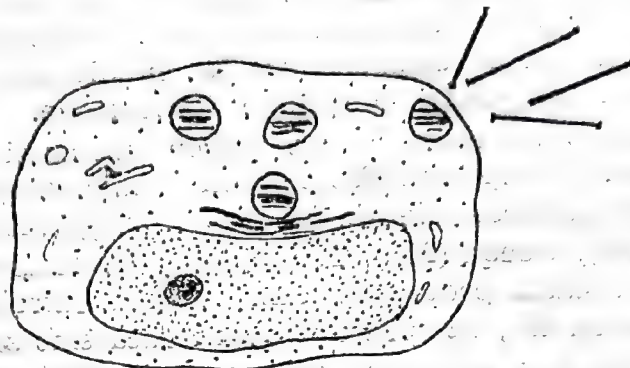
	DNA	mRNA
pro $\alpha 1$ (I)	... GGA GGA GGT GGU GGU GGA ...
pro $\alpha 2$
pro $\alpha 1$ (II)
pro $\alpha 1$ (III)
pro αA
pro αB
pro $\alpha 1$ (IV)



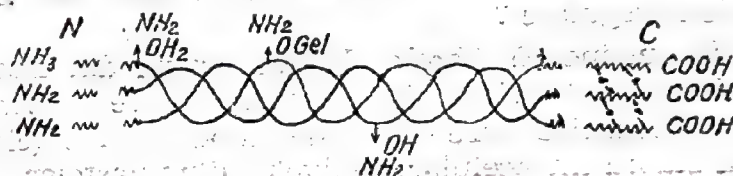
6



7



8



Schema 9 — Sinteza, prelucrarea, secreția, depunerea și stabilizarea collagenului

- A — Transcrierea genelor pentru fiecare lanț diferit de procologen
- B — Translația mRNA pentru fiecare lanț de procologen
- C — Modificări post-tranlație ale procologenului
1. Hidroxilarea reziduurilor de prolina și lizina în lanțurile prepro- în stare născindă și în lanțurile pro-libere din lumenul RER (reticulul endoplasmic rugos)
Condiții: Enzime; prolil-4-hidroxilaza; prolil-3-hidroxilaza; lizil-hidroxilaza
Cofactori sau cosubstraturi: oxigen liber; cetoglutarat; ascorbat; fier feros; peptidil-prolina și lizina
2. Glicozilarea reziduurilor de hidroxilizina în lanțuri pro-libere în RER
Condiții: Enzime galactosil-transferaza glucosil-transferaza
Cofactori sau cosubstraturi: Mn^{++} ; zaharuri UPD; peptidil-hidroxilizina
Cofactori sau cosubstraturi: Mn zaharuri UPD; peptidil-hidroxilizina
3. Glicozilarea propeptidelor
Condiții: Enzime; glucosil-transferaza; manosil-transferaza;
Cofactori sau substraturi: GPD—manoză; UPD—glucozamină; peptidil-asparagina
4. Formarea de legături bisulfurice inter-lanțuri între propeptida C—terminală
5. Formarea elicel triple
6. Moleculele de procologen triplu elicoidale sint transportate în vezicule acoperite de la RER la complexul Golgi
Condiții: energie
7. Secreție: moleculele de procologen sint aliniate în granule de secreție condensate pe fața în curs de maturație a complexului Golgi și aceste granule sint transportate spre suprafața celulară, unde procologenul este eliberat în spațiul extracelular
Condiții: energie; microtubi intacti
8. Moleculele de procologen sint transformate în collagen în spațiul extracelular
Condiții: Enzime; procologen-N-peptidaza; procologen-C-peptidaza
Cofactori sau cosubstraturi: Ca^{++} ; Zn^{++}
- D — Moleculele de collagen triplu-elicoidale sint supuse spontan fibrilogenezei. Fiecare moleculă asociată diagonal este decalată cu $1/4$ din lungimea moleculară (D). Intre fiecare moleculă asociată lineară se află un orificiu (0,6D)
Condiții: transformarea procologenului în collagen, ser fiziologic și concentrații ionice
- E — Formarea de legături încrucișate lizil-derivate intermoleculare
Condiții: Enzime; liziloxidaza
Cofactori sau cosubstraturi: cupru; oxigen liber; hidroxilizina; fibrile de collagen

De asemenea menționăm că pe măsura maturării apar fibrile fuxinofile și scade metacromazia interfibrilară (197). Totodată fibra nematură reține argintul la exterior, la nivelul segmentului D, în timp

ce la nivelul fibrei mature dispare argintarea exterioară și se evidențiază precipitarea interioară a argintului. Se consideră, de asemenea, că MPZ în funcție de natura lor inhibă sau favorizează maturarea fibrelor colagene. Cităm în aceeași ordine de idei cercetările lui Balo (28, 29) care au identificat mucoidul 2, substanță cu rol important în procesul de maturare.

Legat de fibrilogeneza colagenă trebuie de asemenea să menționăm cercetările lui Bohr (399), care prin experiențe cu administrare de prolină marcată arată că sinteza colagenă are loc la nivelul ergastoplasmei cu participarea aparatului Golgi în celulele fibroblastice.

Histogeneza fibrei elastice este o problemă cu și mai multe puncte neclare, în ultimul timp cercetările electronomicroscopice privind fibrila elastică; printre acestea, cele ale lui Gross (164), Nutting (499), Boraschi (55), Lansing (246), Keech (255), Tunbridge și Tatteral (500), aduc o serie de elucidări în această problemă, rămânând însă întrebări multiple chiar și asupra structurii lor, ca spre exemplu: dacă sînt sau nu rectilinii M, dacă sînt înrulate sau au formă de cordaje?, dacă sînt grupate sau se găsesc în rețele neregulate?

Hass (179) susține că fibrele elastice provin din alterarea fibrelor colagene în timp ce Ranvier (503) susținea că ele provin din fuziunea unor granule preelastice care recunosc după Pinkus (citată după 493), existența unui stadiu intracelular la nivelul fibroblastelor. Asupra rolului pe care-l joacă celulele mezenchimatoase în formarea fibrelor elastice se duc numeroase discuții. După unii, elasticul s-ar forma direct din celulele conjunctive, în timp ce după alții, fibrele elastice s-ar edifica din substanța fundamentală. Astfel, Gardner (149) susține că substanța elastică s-ar forma în protoplasma celulelor conjunctive, inițial sub formă de sferule iar apoi din fuziunea acestor sferule ar rezulta filamente foarte fine. Lindser (după 179) și Korff (497) consideră că fibroblastul ar elabora niște fibre nediferențiate, care sub acțiunea a diferiți factori ar putea deveni fie fibre colagene, fie fibre elastice. După Loisel (498), fibrele elastice s-ar forma dintr-o celulă mezenchimatoasă specifică numită elastoblast. Alții, printre care White (476), consideră că mezenchimul fetal este un sincitium a cărui protoplasmă se compune dintr-o porțiune granulomatoasă perinucleară, endoplasma și dintr-o porțiune periferică fibrilară, exoplasma. Țesutul elastic s-ar diferenția la nivelul exoplasmei. Existența elastoblastului diferit de fibroblast este tot mai mult combătută, iar teoria celulară a histogenezei fibrelor elastice este tot mai controversată. Lansing (246) prelevîndu-se de argumente ultra-microscopice privind structura fibrei elastice susțin că histogeneza ei este extracelulară. Fibrele s-ar forma prin condensarea unor precursori existenți în substanța intercelulară. Procesul chimic pare a fi polimerizarea mucopolizaharidelor existente în substanța fundamentală (145). Partridge (494) emite ipoteza că fibroblastul elaborează o proelastină care migrează în spațiile intercelulare, unde ea se condensează în fibre elastice. Pe de altă parte s-a observat că fibrele elastice nu apar decît unde se găsesc fibre colagene iar Robb Smith (406) consideră că collagenul

este necesar formării de elastină. După Hall (171, 172) formarea elastinei s-ar putea face prin degradarea collagenului. Pe de altă parte se socotește că elastina nu este o entitate simplă, există mai multe elastine a căror compoziție diferită în aminoacizi este în funcție fie de modificările cu vârsta a celulelor formatoare fie de schimbările în constelația proteică și aminoacidică a individului în variatele condiții de reactivitate. Hall (173) mai concludă că fibroblastele elaborează atât elastină cât și collagen, în dependență de polipeptidele și polizaharidele ce le au la dispoziție. După Hall, formarea fibrelor elastice s-ar face în două moduri, respectiv, fie direct, prin acțiunea fibroblastelor în cursul procesului de sinteză al collagenului, fie indirect, prin degradarea collagenului preexistent. Cu toate acestea teoria lui Hall (172) nu este admisă fără rezerve. Banga stabilește că fibrele colagene se pot transforma într-o substanță care are multe caractere asemănătoare cu cele ale elastinei, pe care ea o numește metacologen, dar care nu poate fi considerată identică cu fibrele elastice tisulare compoziția sa mucoproteică fiind diferită.

De această chestiune a histogenezei fibrei elastice se leagă problema și mai obscură a neoformării și regenerării fibrelor elastice. Reaparitia fibrelor elastice la nivelul cicatricelor evidențiază o intervenție celulară mult mai puțin evidentă. După opinia lui Jores (citată de 229), fibrele s-ar forma exclusiv din substanțe fundamentale. După alții, ar exista și aici intervenția fibroblastelor. Deși se consideră că neoformarea elastică este destul de rapidă (169), Kromayer (după 378) din contră susține că pentru neoformarea elastică sînt necesari ani de zile.

Policard (353) socotește că neoformarea elastică în cicatrice se face de la periferie spre centru. Originea formării fibrelor elastice ar fi în țesutul pericatricial realizîndu-se cu timpul o racordare a țesutului elastic din jur cu cel de la nivelul cicatricii (277).

Alți autori consideră că la nivelul cicatricii nu s-ar forma fibre elastice normale ci fibre pseudoelastice, care ar poseda caractere biochimice diferite de ale celor elastice normale.

Studii efectuate pe culturi de țesuturi evidențiază că fibrele elastice nu apar decît dacă în mediul respectiv se adaugă elastină sau țesuturile cultivate o conțin în stare naturală. Se pare că regenerarea și neoformarea fibrelor elastice nu este posibilă in vivo sau în culturi de țesuturi, decît dacă elastina este în prealabil prezentă (248).



III

FUNCȚIILE COLAGENULUI DIN TESUTUL CONJUNCTIV

Rolul cel mai evident al colagenului din organism constă în a asigura forța de întindere necesară pentru menținerea laolaltă a tuturor țesuturilor ca unități funcționale.

Acest rol este foarte vizibil în țesuturile conjunctive dense ale ligamentelor și tendoanelor, dar este la fel de important în organe parenchimatoase ca ficatul, rinichiul și plămînul. Această forță de întindere este realizată prin efectele nete ale : 1) legăturilor încrucișate intermoleculare, 2) forțelor de frecare între fibrilele și fibrele de colagen și 3) interacțiunilor fizice și/sau chimice ale colagenului cu alte componente ale matricei extracelulare structurate. În țesuturile care conțin elastină, această proteină și microfibrilele asociate cu ea în fibrele elastice contribuie de asemenea la forța de întindere a țesutului, dar forța de tensiune care rezultă din proteinele celulare este foarte mică.

Din păcate, de informații fundamentale concludente asupra factorilor care influențează forța de întindere a țesuturilor dispunem numai din studii asupra factorilor care influențează formarea legăturilor încrucișate derivate din lizil, iar aceste legături încrucișate sînt prezente numai în colageni nou sintetizați și în elastină (5, 6, 24, 25). Astfel de studii sînt însă utile pentru cei care cercetează proprietățile funcționale ale țesuturilor conjunctive în boli în care se produce o pierdere de forță de întindere în prezența unui număr normal sau crescut de legături încrucișate derivate din lizil între moleculele de colagen.

A doua caracteristică funcțională a colagenului din țesuturile conjunctive este aceea că fibrilele și fibrele trebuie să fie organizate în așa fel încît să permită țesuturilor să fie flexibile și/sau extensibile. Această organizare este foarte importantă, deoarece moleculele, fibrilele și fibrele de colagen individuale sînt toate în esență complet inextensibile. Astfel,

flexibilitatea și extensibilitatea țesuturilor trebuie să rezulte din îndreptarea fibrilelor și fibrelor îndoite și/sau din alunecarea fibrilelor și fibrelor una după cealaltă (98, 150). Dacă însă un țesut urmează să revină la forma sa inițială, poate să nu existe o mișcare netă a moleculelor în interiorul fibrilelor, nici o mișcare netă a fibrilelor în interiorul fibrelor și nici o mișcare netă a extremităților fibrilelor și fibrelor în interiorul țesuturilor. Astfel, un țesut poate fi extins numai pînă cînd toate fibrilele și fibrele de collagen asociate sînt extinse complet în direcția liniilor de stres. Dincolo de acest punct nu este posibilă o extensie pînă cînd stresul depășește forța de întindere și acesta este punctul la care începe ruperea.

O altă funcție majoră a fibrelor de collagen o constituie limitarea mișcării altor componente tisulare. De exemplu, în cartilaj, fibrele de collagen formează o rețea care captează agregate de proteoglicane și cantități mari de lichide tisulare. Această captare limitează mișcarea netă a complexelor de proteoglicane, ceea ce la rîndul său limitează mișcarea netă a lichidelor tisulare în toate cartilajele. Ca urmare, cînd fibrilele de collagen sînt degradate sau rupte în cartilaj, proteoglicanele și lichidele tisulare sînt mobilizate și structura țesutului se pierde.

După cum s-a arătat mai sus, collagenul servește de asemenea la inițierea agregării plachetare.

În cursul dezvoltării embrionare, collagenul îndeplinește chiar un rol cheie în reglarea diferențierii celulare (3, 93). De exemplu, dezvoltarea vertebrală este inițiată de collagenul de tip cartilaj și de proteoglicane, care sînt sintetizate de notocord (3, 96, 97). Aceste componente ale matricei stimulează diferențierea condrogenă a celulelor mezenchimotoase ale sclerotomului și servesc ca substrat pentru migrația mediană și organizarea acestor celule într-un rudiment vertebral (96). De asemenea collagenul care este sintetizat de celulele epiteliale corneene formează rețeaua ortogonală inițială de fibrile de collagen corneene și aceste fibrile servesc ca substrat pentru invazia fibroblaștilor corneeni definitiv (93). Collagenul are de asemenea un rol în reglarea diferențierii mioblaștilor în mușchii în curs de dezvoltare. S-a arătat că collagenul are un rol important chiar și în reglarea tipului de ramificare a arborelui bronșic în dezvoltarea din plămînu în curs de dezvoltare și este bine cunoscut faptul că el influențează tipul de regenerare a ficatului lezat. Deoarece veterinarul au ușor acces la toate modelele necesare pentru studierea acestor fenomene, este important să profităm de această posibilitate pentru a înțelege rolul componentelor matricei extracelulare în reglarea proliferării, migrației și diferențierii celulare atît în embrionul în curs de dezvoltare, cît și în marea diversitate de procese patologice în care collagenul are importante consecințe funcționale.

REGLAREA METABOLISMULUI COLAGENULUI

Din păcate știm încă foarte puțin despre reglarea sintezei secreției, depunerii sau turnoverului collagenului din țesuturile conjunctive. Se știe că modificările din mediul celular pot duce la o modificare a tipurilor de collagen în curs de sintetizare și se știe că modificări simple, cum este o creștere a ionilor de K^+ , pot avea ca urmare o creștere atît a prolifera-

rării celulare, cât și a sintezei matricei extracelulare.¹¹¹ De exemplu, un mediu care conține componente ale unei matrice de tip cartilaj servește la pregătirea mezenchimului somitelor în vederea diferențierii sale condrogene și la sintetizarea collagenului de tip II^{96, 99, 110}. O matrice organică preparată din os va servi de asemenea la stimularea celulelor mezenchimatoase pentru a forma cartilaj și apoi os 3, 5, 119 și s-a demonstrat că injectarea de celule tumorale epiteliale în mușchiul crural de șoarece stimulează fibroblaștii din mușchi pentru a forma cartilaj și apoi os.¹⁰ Acest proces comportă, fără îndoială, o comutare de la sinteza collagenului de tip I la sinteza collagenului de tip II în fibroblaștii din mușchi. Pe de altă parte, o comutare de la sinteza collagenului de tip II la sinteza collagenului de tip I se observă când condrocite în cultură sînt expuse la niveluri crescînde de AMP sau CaCl_2 , la 5 — brom — 2¹ — dezoxiuridină^{106, 113} sau unor condiții de cultivare nefavorabile sau sînt ținute un timp prelungit *in vitro*¹¹². Toate aceste procese comportă modificări regulate ale tipurilor de sinteză a collagenului și aceste modificări sînt induse sau inițiate de modificări produse în ambianța celulelor mezenchimatoase sau a fibroblaștilor imaturi.

Modificări asemănătoare se produc, fără îndoială, în dezvoltarea unui calus de fractură cartilaginos, în osteogeneza ectopică și în multe procese reparatorii.

Numeroși factori s-au dovedit de asemenea că modifică cantitatea de collagen sintetizat. De exemplu, s-a demonstrat că ascorbatul stimulează sinteza collagenului, cu sau fără creșterea activității prolil-hidroxilazei. De asemenea s-a demonstrat că macrofagele activate eliberează un factor solubil care stimulează sinteza collagenului și a altor proteine din țesuturi de granulație, iar prostaglandinele E_1 și F_{1a} stimulează sinteza collagenului din pielea și osul embrionilor de pui de găină. Deoarece aceste prostaglandine cresc în leziunile inflamatorii, aceste date pot ajuta la explicarea stimulării sintezei collagenului asociată cu inflamația.

Pe de altă parte, diferite studii au arătat că prostaglandina E_2 este un inhibitor relativ specific al sintezei collagenului de către osteoblaști și că alte țesuturi conjunctive conțin una sau mai multe proteine de bază mici care stimulează producția de hialuronat, dar inhibă producția de collagen. Toate aceste observații sînt însă întrucîtva preliminară și se impun de urgență multe studii fundamentale temeinice privind controlul modificărilor de transcriere, translație și posttranslație atît ale collagenului, cât și ale enzimelor extracelulare care sînt necesare pentru depurarea, stabilizarea și degradarea collagenului în toate țesuturile conjunctive.

IV

ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

1. AFECTAREA COMPONENTEI COLAGENICE ȘI ELASTICE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV ÎN CADRUL CONJUNCTIVOZELOR DIN CLINICA UMANĂ

În momentul de față, există tendința de a se extinde conceptul de boală de collagen, în acest cadru înglobându-se, în general, bolile țesutului conjunctiv. Este o realitate, că în bolile de collagen alterarea nu interesează numai fibra colagenă, ci apar unele modificări care interesează în ansamblu toate structurile fibrilare și celulare ale țesutului conjunctiv precum și substanța fundamentală. Având în vedere acestea, unii autori definesc aceste maladii cu numele de conjunctivoze sau mezenchimoze (319). Pornind de la această concepție, conjunctivozele sunt clasificate în următoarele cinci categorii :

a) conjunctivoze difuze : reumatism cronic progresiv, sclerodermie, dermatomiozită, lupo-eritemato-viscerită malignă, colagenoze maligne complexe ;

b) conjunctivoze cu predominanță vasculară : periarterita nodoasă și sindromul Reynaud ;

c) conjunctivo-elastoze : pseudoxantomul elastic, cutis laxa, boala Marfan, vergeturile ;

d) conjunctivoze localizate : cheloizii, nodozitățile juxta-articulare, conjunctivozele osoase ;

e) afectarea conjunctivului în diferite alte procese patologice.

Cu toate acestea, deși afectarea țesutului conjunctiv în ansamblul său în diferite procese patologice în ultimul timp este o realitate, se caută

a se delimita noțiunile de colagenoză (boală de colagen) și conjunctivoză. În acest sens, avînd în vedere leziunile cu un caracter oarecum particular al acelor afecțiuni ce sînt încadrate în nosologia colagenozelor propriu-zise, s-a propus următoarea clasificare (435, 468) :

Gupa I : Leziuni sistematizate primare și secundare ale țesutului conjunctiv.

A. Bolile de colagen :

1. Boala reumatică
2. Artrita reumatoidă
3. Sclerodermia sistematizată
4. Lupusul eritematos sistematizat
5. Periarterita nodoasă

B. Displazii sistematizate ale țesutului conjunctiv :

1. Dermatomiozita
2. Fibrodisplazia osificantă progresivă
3. Urticaria (Nettle rash)
4. Calcinoza universală sau difuză

C. Sindroame alergice :

1. Vasculite alergice
2. Infiltrate eozinofilice
3. Urticaria pigmentară
4. Boala serului
5. Purpura trombotică trombocitopenică

Grupa a II-a : Leziuni congenitale primare sistematizate ale țesutului conjunctiv.

- Sindromul Marfan
- Sindromul Hurler (gorgoylism)
- Desmogeneza imperfectă Rusakov (sindromul Ehlers-Danlos)
- Osteogeneza imperfectă
- Pseudoxantomul elastic (elaxorexia)

Grupa a III-a : Leziuni primar localizate, cîștigate și congenitale, ale țesutului conjunctiv.

A. Bolile limitate la un tip special de țesut conjunctiv.

1. Contractura Dupuytren
2. Boala Peyronie
3. Grupul sindroamelor necretice ale țesutului osos
4. Luxația articulațiilor
5. Fibroza pulmonară difuză acută
6. Arterita temporală
7. Boala Takayasi
8. Fibroza endocardică (fibroelastoza)
9. Keloidul

B. Boli limitate la un țesut conjunctiv specializat cu generalizare la nivelul „granițelor” acestor țesuturi

1. Keloidoza
2. Exostoza și enchondroza multiplă
3. Achondroplazia
4. Neurofibromatoza

Grupa a IV-a : Leziuni secundare sistematizate și localizate ale țesutului conjunctiv în variate afecțiuni :

1. Boala vasculară hipertensivă
2. Ateroscleroza
3. Nefrita
4. Fibroza și ciroza organelor de etiologii variate
5. Bolile de sînge
6. Bolile endocrine
7. Boli infecțioase
8. Boli granulomatoase de etiologii variate, inclusiv sarcoidoza.
9. Amiloidoza
10. Guta
11. Ulcerele indolente
12. Boala de praf (pneumoconiozele)

Considerînd acest cadru, colagenozele prezintă anumite caractere distinctive față de restul conjunctivozelor. Astfel, deși colagenozele evoluează cu o pronunțată componentă alergică (332), ele trebuie diferențiate de sindroamele alergice deoarece intensitatea dezorganizării țesutului conjunctiv nu atinge nicăieri un așa grad de intensitate ca în colagenoze (205). Ele diferă, de asemenea, în mod considerabil de grupul așa-numitelor displazii sistematizate, care printre formele lor includ și dermatomiozita. Această boală prezintă modificări caracterizate prin deranjarea interrelațiilor dintre tegument, țesut subcutanat, mușchi și articulații. Procesele inflamatorii care au loc în mușchi determină tabloul clinic al dermatomiozitei (61, 62, 236). Nici celelalte afecțiuni din grupul displaziilor sistematizate nu pot fi caracterizate prin dezorganizarea progresivă și sistemică a țesutului conjunctiv.

Un aspect particular îl au afecțiunile din grupa a II-a, care sînt considerate ca sindroame congenitale ale țesutului conjunctiv, în aceste situații avînd de-a face cu o abiotrofie a conjunctivului care nu-și mai poate îndeplini funcțiile sale normale (46, 447, 442). Bolile din grupa a III-a, privite prin prisma acestei clasificări se deosebesc prin faptul că ele reprezintă apariții locale sau generalizate, ce se manifestă la nivelul țesutului conjunctiv specializat.

În fine, grupa a IV-a cuprinde leziuni secundare ale țesutului conjunctiv, ele fiind în întregime dependente de boala primară, respectiv de evoluția și intensitatea acesteia.

De asemenea, cercetări recente vin să încadreze în grupul conjunctivozelor și porfiriile, dată fiind interesarea sistemică a întregului țesut conjunctiv în aceste afecțiuni (104, 452, 470).

Indiferent de aceste puncte de vedere, pe care le-am prezentat, privind noțiunea de colagenoză și conjunctivoză, un fapt este clar, în sensul că în ambele aceste oarecum delimitate stări morbide, avem de-a face cu o afectare a tuturor componentelor țesutului conjunctiv. Dacă în colagenozele propriu-zise leziunile de tumefiere mucoasă, apariția de fibrinoid, reacțiile granulomatoase, celulare și scleroza sînt mai net exprimate și recunosc oarecum o evoluție stadială, aceasta nu înseamnă că în restul conjunctivozelor nu întâlnim aceste leziuni, fapt care justifică

imposibilitatea trasării unei granițe nete între noțiunea de colagenoză și conjunctivoză (304, 305, 311).

În afara acestor modificări histopatologice trebuie să relevăm faptul că aceste boli ale conjunctivului, îndeosebi conjunctivozele propriu-zise, se caracterizează și prin modificări ale statusului imunologic (272), evoluție cronică cu remisiuni și constatarea unei anumite ameliorări după administrarea de steroizi care se pare că normalizează procesele activității vitale în țesutul conjunctiv afectat.

Toate aceste caractere morfo-clinice sînt observate în fiecare formă nosologică, variații existînd numai în ceea ce privește extinderea și intensitatea leziunilor precum și în ceea ce privește localizarea proceselor patologice.

Analizînd în acest context, modificările histopatologice ale țesutului conjunctiv în condițiile bolilor de collagen trebuie să discutăm o serie de aspecte.

Klemperer (230) a stabilit încă din 1942, că degenerescența sau necroza fibrinoidă este elementul caracteristic al bolilor de collagen. Această degenerescență fibrinoidă se găsește însă în o serie de alte afecțiuni, care sînt departe de a fi incluse în grupul bolilor de collagen. Dar, în bolile de collagen se mai găsesc și alte leziuni, pre- și postfibrinoide, Astfel Talalev (cit. de 436), stabilește că leziunea prefibrinoidă, schimbările alterative și exsudative ale țesutului conjunctiv caracterizate prin edemul mucoid în care se remarcă o marcată bazofilie. La nivelul leziunii fibrele de collagen se scindează, își măresc volumul și se omogenizează, iar în substanța fundamentală se găsesc depozite de granulații bazofile și mase proteice.

Aceste fenomene sînt considerate ca fenomene de dezorganizare în substanța fundamentală, întovărășite uneori de ușoare modificări necrobiotice, cu o reacție pozitivă pentru fibrină (67). Faza aceasta de edem este denumită, ținînd cont de componenta mucoidă, ca intumescență mucoidă (322). Strucov (436) o consideră ca faza inițială de dezorganizare a țesutului conjunctiv, fază ce poate fi total reversibilă.

Ca substrat biochimic această fază de intumescență mucoidă este o redistribuire de substanțe cromotrope, care nu sînt altceva decît MPZ, acizi acumulați la nivelul țesutului conjunctiv alterat. Acești MPZ au o marcată hidrofilie ceea ce a permis lui Talalaev să denumească edemul ca edem cromotrop sau mucoid interesînd totodată cu substanța fundamentală și fibrele de collagen. Intensitatea intumescenței mucoide este variabilă pe de o parte cu intensitatea bolii de collagen iar pe de altă parte cu topografia zonei lezate. Astfel, ea este marcată în țesutul conjunctiv și perivascular al pielii (432) și pe de altă parte în țesutul perivascular al miocardului și în intima vaselor renale în cazul sclerodermiei (260, 293). În periarterita nodoasă ea este intensă în peretele vascular (344). În artrite reumatismale ea ocupă țesuturile periarticulare și cele perivasculare ale inimii. În lupusul eritematos este variabilă (125, 273). Acidul hialuronic este primul MPZ ce apare în cazul intumescenței mucoide, urmat de condroitinsulfat (78). În ce privește originea acestor MPZ, ele sînt urmarea proliferării fibroblastelor ca și a difuziunii lor prin peretele vascular (174). Relevăm faptul că tumefierea mucoidă

reflectă întotdeauna o fază inițială și reversibilă a dezorganizării țesutului conjunctiv.

Modificările fibrinoide reprezintă al doilea proces important, ce succede tumefierii mucoide.

Modificările fibrinoide sînt strîns legate de intumescența mucoidă, fapt vizibil în cazurile de lupus eritematos diseminat (274) ca și în recăderile bolii reumatismale (127). Ca entitate morfologică ideea de fibrinoid a fost introdusă de către Neuman. Fibrele conjunctive devin edemațiate, se omogenizează și în cele din urmă se dezintegrează, căpătînd apoi treptat afinitățile tinctoriale ale fibrinei. Denumită inițial ca degenerescență fibrinoidă, azi se acceptă denumirea de fibrinoid, prezentînd o serie de reacții pozitive pentru fibrină. Deși considerate de Klemperer (230) ca modificări specifice pentru bolile de collagen, modificările fibrinoide se găsesc și în alte afecțiuni, fapt care a constituit la acel moment unul din elementele care au dus la lărgirea cadrului bolii de collagen.

Discuțiile asupra esenței sau a naturii fibrinoidului și asupra mecanismului său de apariție sînt încă în curs (41). Un timp îndelungat a existat teoria că modificările fibrinoide sînt asociate cu o transformare particulară a fibrelor colagene ca spre exemplu saturarea lor în fibrină, care ar difuza prin pereții vaselor din patul vascular. Cercetări ulterioare au stabilit că modificările fibrinoide sînt însoțite nu numai de acumularea de fibrină ci și de cea de mucopolizaharide acide care precipită împreună cu proteinele plasmatice. Studiile histochemice mai detaliate ale fibrinoidului prin metode biofizice și electronomicroscopice au demonstrat că fibrinoidul nu conține numai fibre colagene alterate ci și mucopolizaharide acide, provenite din substanța interstițială. Acesta este motivul pentru care unii consideră fibrinoidul ca provenind din fibrinogenul plasmatic (87). Alții socotesc că fibrinoidul ar descinde din produsele de dezintegrare ale ADN-ului sau din substanța amorfă interstițială.

Astăzi se cunoaște, că mucopolizaharidele acide ce conțin sulf și sînt prezente în țesutul conjunctiv alterat în cantități crescute, posedă o mare activitate de suprafață, ceea ce determină ca ele să interacționeze cu fibrinogenul plasmatic, cauzînd formarea unor compuși insolubili de fibrinogen. Depozitarea de fibrină poate avea loc la suprafața fibrelor colagene alterate, unde se poate evidenția distrugerea parțială a legăturilor dintre polizaharide și procolagen. Proteinele și polizaharidele eliberate în decursul dezintegrării fibrelor colagene și cele ale substanței fundamentale, pot la rîndul lor să formeze noi combinații anormale patologice. Astfel, modificarea fibrinoidă reprezintă o combinație de variate condiții patologice în țesutul conjunctiv, esențială dintre acestea fiind distrugerea fibrelor colagene, dezorganizarea complexelor colagene, formarea de combinații patologice între elementele substanței fundamentale a țesutului conjunctiv și compușii plasmei sanguine alterate și ale fluidului tisular, precum și chiar cu fibrinogenul.

Se consideră actualmente posibilitatea existenței a trei varietăți de fibrinoid: fibrinoidul ce conține fibrină, fibrinoidul fără fibrină și necroza fibrinoidă. În fibrinoidul fără fibrină se observă tumefierea și confluarea fasciculelor de fibre colagene, omogenizarea lor, și o afini-

tate crescută pentru coloranții acizi. Aparent fibrele colagene în astfel de condiții sînt impregnate cu proteine plasmatiche, albumine și globuline.

În aceste cazuri, reacția pentru fibrină este negativă. În dezvoltarea ulterioară, pe măsură ce permeabilitatea vasculară și tisulară cresc, fibrele tumefiate se impregnează cu fibrinogen, tumefierea devine mai evidentă și fibrele colagene cîștigă proprietăți argirofile și dau reacția pentru fibrină pozitivă. În cele din urmă, fibrele colagene impregnate cu fibrinogen pot fi necrozate, în aceste cazuri, vorbindu-se de necroză fibrinoidă.

Reacțiile celulare ca și tumefierea mucoidă și modificările fibrinoide sînt foarte caracteristice pentru morfologia colagenozelor. Aceste reacții sînt foarte variabile în diferitele forme de colagenoze și pot fi considerate ca răspuns față de procesele de dezintegrare a țesutului conjunctiv.

Astăzi este bine cunoscut că reacțiile celulare din boala reumatică de exemplu, sînt în mod special bine exprimate în țesutul conjunctiv al miocardului, în artrita reumatoidă, în țesutul paraarticular și sinovial, în periarterita nodoasă și mai puțin în sclerodermie, în pereții vasculari, în lupusul eritematos, în acele organe și țesuturi în care predomină procesele de dezorganizare ale țesutului conjunctiv. Componentele celulare ale infiltratelor inflamatorii pot fi dependente de particularitățile reactive ale țesuturilor. De asemenea, tot ca o particularitate reactivă, pot fi menționate și celulele LE găsite în sângele bolnavilor cu lupus eritematos (469).

Dezvoltarea sclerozei este rezultatul final al proceselor de dezorganizare a țesutului conjunctiv (intumescență mucoidă, alterările fibrinoide, reacțiile celulare). Aspectul sclerozei este diferit după localizarea bolii de collagen, zonele de scleroză fiind variabile (95, 119).

De remarcat este faptul că evoluția fazelor de intumescență mucoidă, de modificări fibrinoide ca și de infiltrație celulară poate să ajungă și la restitutio ad integrum, dar recidivele pot apare oricînd.

Leziunile descrise mai sus se întîlnesc de obicei concomitent, putînd fi însă și solitare. Asociate lor sînt constante modificările vasculare și reacțiile cu celule plasmatiche întîlnite în splină (177), ganglioni, amigdale, ca și în unele zone de infiltrații inflamatorii.

Vascularită în vase de calibre diferite este constant găsită în toate formele de colagenoză (6, 7, 9, 348, 412, 445). Aspectul morfologic al vascularitei este variabil topografic chiar și în cadrul aceleiași colagenoze. Uneori, se limitează la proliferarea endoteliului cu formarea unui tromb endotelial în artere, arteriole și capilare. Dacă acesta este însoțit de proliferarea celulelor adventițiale, limitele vasului devin nedistincte. În leziunile vaselor de un calibru mai mare se pot adesea observa tromboze, necroze ale peretilor, anevrisme acute și hemoragii. Afectarea vaselor sanguine în procesul patologic este un caracter substanțial în morfologia generală a colagenozelor.

Ultimul caracter comun al tuturor colagenozelor este reacția plasmocelulară întîlnită în splină, ganglioni, și în țesuturile interstițiale ale variatelor organe. În țesutul limfadenoid se pot observa celule plasmocitare în diferite stadii de maturare și conținînd mari cantități de acid ribonucleic, ce participă în sinteza imunoglobulinelor, cu funcție de

anticorpi. Mai mult încă există un anumit raport între intensitatea reacției plasmocitare, respectiv formarea de anticorpi și acuitatea afecțiunii respective. Reacțiile plasmocelulare sînt considerate ca o manifestare a unui proces imunologic care este caracteristic întregului grup al conjunctivozelor și în particular al colagenozelor. În același timp este bine cunoscut că în colagenoze nu se produce o imunitate persistentă, știindu-se tendința colagenozelor pentru o evoluție cu reșute care reprezintă una din particularitățile esențiale ale acestui grup de boli.

În concluzie, în bolile de collagen, tabloul morfologic este deosebit de complex, formele de dezorganizare ale țesutului conjunctiv fiind întîlnite în diferite combinații. Procesele de dezorganizare ale țesutului conjunctiv în bolile de collagen se dezvoltă întotdeauna progresiv. Gradul de dezvoltare, de distribuție și localizarea primară a leziunilor produc manifestările clinice particulare fiecărui caz individual. Bazați pe aceasta se pot distinge diferite boli de collagen. Totuși, în mai toate bolile de collagen sînt atinse constant o serie de organe din care pielea este deosebit de frecvent interesată. Manifestări comune în grade variate sînt cele articulare (196), cardiace (35), renale (511), adesea pulmonare (80) și, în sfîrșit, modificări limfadenoidale (231); leziunile vasculare (444), de care am vorbit sînt substratul manifestărilor neuropsihice întîlnite în unele boli ale collagenului cum ar fi de exemplu lupusul eritematos, periarterita nodoasă sau dermatomiozita, aceasta din urmă considerată ca o displazie sistematizată a țesutului conjunctiv. Adăugăm de asemenea faptul că tablourile clinice și morfologice, deci aspectele morfo-clinice sînt adesea asociate, întîlnindu-se asocieri de lupus eritematos cu dermatomiozita și sclerodermia. De asemenea, pot exista asociații de tip: sclerodermie — porfirie, sclerodermie — silicoză etc.

Dacă ne referim pe scurt acum la leziuni în piele și diferite organe, se pot constata o serie de caractere diferențiale care determină aspectele caracteristice fiecărei afecțiuni în parte.

Astfel leziunile tegumentare sînt polimorfe. Scleroza dermică este apanajul lupusului eritematos cronic; în dermatomiozită întîlnim intumescența mucoidă cutanată cu degenerescență a musculaturii dermice și fenomene accentuate de endotelită în vasele dermice și hipodermice. În periarterita nodoasă în tegument sînt caracteristici noduli vasculari, cu tendință obstructivă și cu intensă necroză fibrinoidă în peretele vascular. Sclerodermia prezintă leziuni cutanate caracteristice.

De asemenea leziunile articulare în boala reumatismală sînt date de unele alterații structurale în membrana sinovială: se dezvoltă o sinovită acută, cu proliferarea celulelor sinoviale, tumefierea mucoidă și modificări fibrinoide în țesuturile articulare, reacție celulară și vascularită. Toate aceste modificări atestă procese de dezorganizare ale țesutului conjunctiv. Țesutul granulos însă nu se dezvoltă niciodată. Finalul procesului patologic în articulațiile afectate este limitat la o redusă scleroză în membrana sinovială și în alte țesuturi ale articulațiilor, fără a avea legături cu deformări evidente. În artrita reumatoidă aspectul este oarecum diferit, una din cele mai importante particularități fiind dezvoltarea țesutului de granulație care distruge structurile cartilaginose și osoase de la nivelul suprafețelor articulare și în final conduce la apariția

leziunilor articulare din sclerodermie ; ele constituie reflectarea locală a modificărilor sclerodermice din întregul țesut conjunctiv, fiind caracterizate prin scleroză și atrofie (34).

De asemenea leziunile pulmonare din bolile de collagen sînt foarte similare în general, dar fiecare formă își are particularitățile sale histologice și topografice.

Leziunile cardiace întîlnite în bolile de collagen sînt de obicei specifice fiecăreia. În reumatism se produce o intensă dezorganizare a țesutului conjunctiv în corp cu dezvoltarea unei endocardite și unor granuloame specifice, conducînd spre scleroză primară (acelulară) sau secundară (celulară). În lupo-eritemato-viscerite, endocardita cu modificări fibrinoide este caracteristică.

Leziunile renale sînt adesea specifice fiecărei afecțiuni de collagen ; în reumatism sînt leziuni vasculare și glomerulare, în artrita reumatoidă amiloidoză, în sclerodermia edem al intimei arterelor renale interlobulare, iar în ramurile mai mici situate lîngă glomeruli, necroză fibrinoidă segmentară. În lupusul eritematos, leziunile renale nu pot fi considerate patognomonice, iar în periarterită domină prezența de infarcte. De asemenea leziuni importante renale întîlnim și în porfirii.

În ce privește leziunile hepatice, ele sînt mai puțin bine cunoscute, fiind știut doar faptul că în unele forme de conjunctivoze, îndeosebi în porfirii, afectarea hepatică este netă.

Concluzînd asupra varietății de aspecte histopatologice întîlnite în bolile de collagen, putem considera că este vorba în toate aceste afecțiuni de o interesare sistemică a întregului organism, leziunile deși recunosc un numitor comun, reprezentat prin aspectele histopatologice primare, prezintă în același timp o mare varietate, avînd în vedere electivitatea localizării și posibilitățile de combinare a acestora.

În afara modificărilor histopatologice întîlnite în bolile de collagen, este necesar să menționăm faptul că un alt element comun al acestui cadru nosologic este sindromul biologic (8), cu importanță deosebită în apariția aspectelor lezionale. Acest sindrom constă în :

a) *Anomalii ale proteinelor serice* caracterizate prin scăderea titrului serum-albuminelor, creșterea gamaglobulinelor, apariția de imunoglobuline anormale, scăderea complementului seric, creșterea fibrinogenului.

b) *Modificări imunologice* : bolile de collagen și îndeosebi lupusul eritematos sistemic se caracterizează din punct de vedere imunologic printr-o anticorpogeneză anarhică cu apariția de anticorpi multipli. Dintre toate aceste modificări imunologice, cele care au atras atenția în mod deosebit sînt reacțiile directe față de nucleul celular și constituenții săi, reprezentat în modul cel mai pregnant, prin prezența celulelor LE întîlnite în lupusul eritematos. Fenomenul prin care se produce celula LE are loc in vitro în urma incubării singelui periferic provenit de la bolnavii LED, timp de circa 2 ore, la 37°C și se caracterizează prin alterarea nucleului leucocitelor polinucleare în prealabil ușor lezate. Fangonnet (citât după 231) consideră că leucocitele normale nu sînt afectate.

Semnificația biologică a acestui fenomen, nu este încă pe deplin elucidată. Modul său de producere este următorul : inițial, avem de-a

face cu un fenomen de carioliză: nucleul unor leucocite se tumefiază dublindu-și sau chiar triplindu-și volumul, se omogenizează prin ștergere desenului cromatinian și își pierde bazofilia luind aspectul unei mase fumurii azurofile. Nucleul astfel alterat se detașează de citoplasmă și apare ca un corpuscul LE liber. În jurul corpusculilor LE liberi se aglomerează atât leucocite polimorfonucleare neutrofile cât și monocite, realizând imaginea de rozetă. Unele din aceste leucocite, fagocitează materialul nuclear alterat și se transformă în celule L.E. Deci fenomenul L.E. implică carioliza și cariofagocitoza (231).

Fangonnet (citată de 264) a arătat că formarea celulei L.E. este un fenomen imunitar, dovedind aceasta prin îndepărtarea factorului L.E. prin absorbția serului cu nucleii celulari. Menționăm că investigațiile asupra mecanismului fenomenului L.E. au dus la descoperirea unor reacții imunologice adiționale între serul bolnavilor cu lupus eritematos sistemic și diferiți componenți nucleari: nucleoproteine nucleare, ADN, histone, glicoproteine etc. Pentru punerea în evidență a acestor anticorpi s-au folosit cele mai variate tehnici: imunofluorescența, reacția de fixare a complementului, aglutinarea particulelor inerte sensibilizate cu compuși nucleari, anafilaxia cutanată pasivă. Apartenența fiecăruia dintre acești factori antinucleari la una sau mai multe clase cunoscute de imunoglobuline face să se admită că este vorba de autoanticorpi.

Tot în cadrul diferitelor aspecte imunologice constatate în colagenoze menționăm evidențierea factorului reumatoid, a enzimelor anti-streptococice și a falselor reacții pozitive pentru lues ce pot fi considerate ca manifestări ale bolii autoimune (205).

c) *Modificări hematologice*: în cadrul cărora menționăm leucopenia, trombocitopenia, existența unui antitromboplastinogen, creșterea VSH-ului etc.

d) *Tulburări metabolice complexe*. Activitatea metabolică complexă la nivelul țesutului conjunctiv face ca în bolile de collagen, paralel cu modificările fibrilare, colagenice și elastice, să apară în serul bolnavilor cantități anormale de substanțe rezultate din aceste procese de degradare. Se constată astfel, creșteri marcate ale hexozaminei, component al mucopolizaharidelor din substanța fundamentală conjunctivă, creșterea hidroxiprolinei, ca urmare a degradării collagenului, apariția acidului 2-5-hidroxi-fenilpiruvic și a acidului homogentizinic, considerați ca provenind în urma unui metabolism viciat al fenil-alaninei și tirozinei, constituenți ai scleroproteinei elastice și care ar fi și ei responsabili de distrucția elastinei.

În contextul acesta al sindromului biologic și al manifestărilor histopatologice întâlnite în conjunctivoze respectiv îndeosebi în colagenoze, având în vedere modelele experimentale pe care le-am utilizat în evidențierea diversilor factori ce intervin în etiopatogeneza acestor afecțiuni, este necesar să facem o mențiune specială asupra sclerodermiei și a porfiriilor.

În ce privește sclerodermia relevăm că și în această afecțiune întâlnim, în general, leziunile histopatologice primare, tabloul fiind însă dominat într-o primă fază de fenomene de vascularită, pentru ca apoi să se instaleze în final scleroza. Leziunile caracteristice și constante, atât în

forma generalizată cît și în formele circumscrise (morpheea) se găsesc la nivelul tegumentului, afectările extrategumentare fiind și ele totuși foarte frecvente dar deosebit de variate.

În tegument au loc transformări ale fibrilelor conjunctive ce devin din ce în ce mai sărace în nuclei, iau o direcție paralelă cu suprafața epidermului, suferă îngroșări și omogenizări. Se produc disocieri în zona de limită dintre epiderm și derm, are loc atrofia glandelor sebacee și sudoripare, musculatura foliculilor piloși devine omogenă suferind procese de degenerescență ceroasă, leziune valabilă și pentru musculatura din derm în general, fibrele elastice se îngroasă și suferă fragmentări. Transformările sistemului vascular, în regiunea cutanată interesată se întîlnesc sub formă de îngroșări și omogenizări ale pereților vasculari însoțite de fenomene de endotelită. Se consideră de asemenea că în sclerodermie se produce progresiv o diminuare a numărului de capilare cît și o situare topografică mai apropiată de epiderm a glandelor sudoripare, paralel cu atrofia epidermului. De asemenea se constată colagenizarea rețelei reticulare și o diminuare globală a mucopolizaharidelor, evidențiable prin scăderea intensității reacției PAS. Unii autori consideră totuși că în tegumentul sclerodermic se constată o creștere a mucopolizaharidelor acide.

Alterările neurohistologice tegumentare sînt mai puțin evidente. Se consideră că avem de-a face cu o înmulțire a celulelor lui Schwann, paralelă cu o distrugere a reticulului terminal (John, 214). Pavlovski (344) demonstrează că se produc în tegument distrucții avansate ale cîmpurilor de receptori cît și transformări degenerative evidente ale reticulului terminal.

Cercetări electronomicroscopice (Seville) (417, 418), Keech (224, 225, 226), Korting (235, 234), Rodnan (395, 396, 397), aduc date noi în privința leziunilor tegumentare întîlnite în sclerodermie. Se constată astfel, apariția de fibrile subțiri colagene și aglomerări fibrilare, ansamblul general al imaginii evidențiind diferențieri nete în grosimea fibrelor. S-au descris și curbe grafice, după unii considerate caracteristice privind grosimea fibrilară în diferitele forme și faze de sclerodermie (187, 231).

Apariția în cantități mai mari a acestor fibrile subțiri cît și a diferențelor globale de grosime fibrilară este interpretată variat de către autori: astfel, se presupune existența unei sinteze crescute de collagen, a unei agregări modificate a moleculelor de collagen datorită schimbării compoziției calitative a substanței interfibrilare, a unei blocări a formării de rețele transversale, datorită lipsei de fermenți care să catalizeze formarea de legături chimice (187) deși aceste mecanisme in vivo principal nu ar putea fi separate unul de celălalt. Recent, se caută a se explica această mutare spre stînga a diametrelor fibrelor de collagen în sclerodermie, prin participarea componentei celulare a țesutului conjunctiv în cursul mekansimului de fibrilogeneză, ce pare a fi perturbat în aceste condiții [Rupic (504), Hatt (180)].

Tot microscopia electronică evidențiază în sclerodermie îngroșări ale endoteliului capilarelor cu creșterea mărimii celulelor endoteliale ce prezintă incluziuni intracitoplasmice multiple, asemănătoare leiomio-

filamentelor, acestea putînd fi socotite drept substrat al alterărilor funcționale vasculare.

Tot referitor la sclerodermie trebuie făcută o scurtă mențiune asupra leziunilor extrategumentare.

La nivelul tubului digestiv, în diferitele sale segmente, se constată scleroza submucoasei, infiltrate limfocitare, atrofia musculoasei, leziuni ale plexurilor neuro-musculare (237, 506). Se constată apariția unui sindrom de malabsorbție (101), și uneori de ulcere peptice (191, 196).

Ficatul se consideră a fi rareori afectat (Tufanelli) (455), considerîndu-se că frecvența teleangiectaziilor ar demonstra această interesare hepatică (237).

La nivelul plămînului, se constată inconstant o fibroză densă cu îngroșarea septurilor interalveolare, îngustarea capilarelor, hiperplazia colagenului, fragmentarea fibrelor elastice, dispariția lumenelor alveolare (175, 455, 505).

Examenul anatomopatologic al cordului în cazurile de sclerodermie arată existența unei fibroze miocardice (149, 231), scleroza valvulelor (217) și leziuni degenerative ale musculaturii miocardice (471, 440). Middleton (507) atestă existența unei corelații între modificările miocardice și leziunile caracteristice de colagenoză existente în vasele miocardice.

Modificările vasculare periferice sînt cele caracteristice conjunctivozelor, cu deosebiri de grad, în funcție de situația topografică a rețelei afectate. Este vorba de o sclerovascularopatie (231), ce interesează îndeosebi tegumentul, rinichiul, cordul, și mai puțin pancreasul, splina și suprarenalele.

Leziunile renale se caracterizează îndeosebi prin interesarea arteriolelor cu depozitarea unei substanțe mucoide în intimă (Vassali) (456), existînd însă electiv la nivelul vaselor glomerulare depozite fibrinoide care îngroășă peretele capilar, dînd imagini de „Wire loops“ (455, 508, 511). Articulațiile prezintă leziuni caracterizate prin sinovite, fibroze sinoviale în care găsim îndeosebi un infiltrat limfoplasmocitar (Rodnan) (396, 397).

Afectarea musculară, se caracterizează, în principal, printr-un proces de scleroză ce disociază fasciculele musculare (2, 259, 416). Se constată, de asemenea, degenerescențe ale musculaturii cît și fenomene de endotelită (Michalowski) (510). În dermatomiozită aceste fenomene sînt deosebit de evidente (Kozminska) (239). Se consideră că în sclerodermie leziunea musculară este primară și nu secundară unor leziuni ale sistemului nervos periferic (231, 350, 509).

Se constată de asemenea leziuni degenerative ale fibrelor nervoase și receptorilor din tegument, ceea ce se evidențiază fiziologic prin prelungirea cronaxiei (Iablomska) (208, 209).

În ce privește limfaticele Korting (231), descrie limfadenita cronică sclerozantă a ganglionilor viscerali, tradusă prin hipertrofia endoteliului sinusal, creșterea macrofagelor, hipertrofia țesutului conjunctiv, și diminuarea structurii limfatice.

Tot la sclerodermie se mai constată leziuni oftalmice de tipul parezei musculare, miosclerozei, retinitei degenerative (287) și leziuni otorinolaringologice de tip scleroză.

Concluzînd asupra sclerodermiei rezultă că argumentele de ordin histopatologic pledează pentru caracterul său sistemic și încadrarea în grupul colagenozelor propriu-zise fiind afectate cu predominanță așa după cum s-a văzut componenta colagenică și elastică a țesutului conjunctiv.

Dintre bolile în care avem de-a face de asemenea cu o afectare sistemică a țesutului conjunctiv, fără a întâlni totuși în toată plenitudinea leziunile primare din colagenoze și desfășurarea lor stadială, ne vom opri asupra porfiriilor, care în ultimul timp încep să fie încadrate de către cercetători în grupul conjunctivozelor de tip displazic. Acest lucru este îndreptățit atestat și de unul din modelele noastre experimentale de tip conjunctivoză periferică.

Pentru a înțelege aspectele histopatologice din porfirii este necesar a face o succintă prezentare a cadrului lor etiopatogenic.

Porfiriile sînt afecțiuni ereditare sau cîștigate, caracterizate prin modificări patologice cantitative și calitative în sinteza unor produși intermediari precursori ai hemoglobinei, denumiți porfirine. Prima etapă în biosinteza porfirinică este formarea unui acid cetonc linar cu 5 atomi de carbon, acidul delta-amino-levulinic, plecîndu-se de la glicocolul activat și succinil coenzima A din ciclul Krebs (106, 140, 141, 219). În a doua etapă are loc o autocondensare a două molecule de acid delta-amino-levulinic rezultînd o moleculă de porfo-bilinogen derivat monopirolic, precursor al inelului tetrapirolic din porfirine (125, 243). Într-o fază următoare, porfobilinogenul este convertit în uroporfirinogen printr-un mecanism enzimatic încă insuficient cunoscut (66, 68, 129, 255). Urogenul rezultat este transformat în coprogen prin convertirea a 4 grupări acetice colaterale în funcții metilenice (53, 64, 70, 284). Transformarea coprogenului în protogen urmează necesitînd decarboxilarea a două grupări propanoice în grupări etil și oxidarea acestora în funcții vinil (244). Enzima care catalizează această reacție este legată de mitocondrii și are o specificitate limitată (411). Această fază necesită prezența oxigenului, spre deosebire de etapele anterioare care se realizează în anaerobioză (129). Etapa finală a metabolismului porfiric interesează încorporarea în molecule de protoporfirină a unui atom de fier bivalent sub influența unei enzime sulfhidrice cu localizarea în mitocondrii (310). O privire de ansamblu asupra fazelor biosintezei porfirice ne face să remarcăm alternanța naturii sulfhidrice și nonsulfhidrice a enzimelor precum și localizarea lor intracelulară. Cercetări din ultimul timp vin să ateste existența de legături între biochimismul colagenului și biochimismul produșilor porfirici (141).

Metabolismul porfiric recunoaște o reglare cantitativă și calitativă foarte complexă, în acest sens, la nivelul lanțurilor enzimactice intervenind: retroinhibiția AAL-sintetazei, inhibiția prin represie a AAL-sintetazei, inhibiția succinil coenzimei A, activarea prin ATP a unui inhibitor fiziologic al porfirinogenezei ce ar interveni înainte de acțiunea AAL-sintetazei. Plecîndu-se de la observația că particularitățile dinamice ale metabolismului unei specii se transmit de la o generație la alta, s-a pus problema că mecanismele de reglare sînt determinate la nivelul materialului ereditar (20). Leziunile biochimice în porfirii interesînd elemente de ordin metabolic ce duc la tulburarea sintezei proteice la diferite



nivele, conduc în ultimă instanță la acumularea de porfirine normale și patologice, în diferite sectoare ale organismului, fapt ce este răspunzător de apariția complexului lezional histopatologic în porfirii. În ultimul timp, se elucidează din ce în ce mai mult faptul că porfirinele, îndeosebi cele patologice, prin mecanisme biochimice complexe, interesează țesutul conjunctiv, realizând histopatologic aspecte asemănătoare cu conjunctivozele, îndeosebi în anumite tipuri de maladii porfirice.

Înainte de a detalia leziunile histopatologice întâlnite în porfirii, este necesar a prezenta o scurtă clasificare a acestora. Recent, avînd în vedere criterii mixte clinico-biochimice care țin seama atît de locul de acumulare (care corespunde probabil și cu locul principal de formare) a porfirinelor patologic sintetizate, cît și de tipul lor biochimic, precum și de caracteristicile sindromului clinic, porfiriile se împart în :

— *porfirii eritropoetice*, în care sinteza și acumularea excesivă de porfirine patologice are loc la nivelul măduvei hemato-formatoare și a liniei celulare derivate. Dintre acestea menționăm : porfirie eritropoetică congenitală, protoporfirie eritropoetică congenitală, coproporfirie eritropoetică congenitală ;

— *porfirii hepatice*, în care acumularea în exces are loc la nivelul celulei hepatice și în cadrul cărora deosebim următoarele entități : porfirie acută intermitentă, porfirie cutanată tardivă, porfirie mixtă, coproporfirie ereditară, coproporfiriile simptomatice apărute după intoxicații cu plumb, alcool, barbiturice sau după insuficiența hepatică. Remarcăm faptul că fotosensibilizarea cutanată este prezentă aproape în toate tipurile de porfirii, fiind de o mare însemnătate diagnostică.

Referitor la aspectul histopatologic trebuie să remarcăm dintr-un început că deși aceste maladii sînt cunoscute, există încă numeroase elemente histopatologice încă insuficient cercetate. În ce privește porfiriile eritropoetice s-a cercetat îndeosebi aspectul tabloului sanguin, și diferite componente ale serului bolnavilor suferinzi de aceste afecțiuni, decelîndu-se în același timp și diferite fracțiuni porfirice apărute în cursul acestor stări morbide.

Referitor la porfiriile hepatice ale căror leziuni biochimice se cunosc, fiind vorba în aceste cazuri de o sinteză crescută de AAL-sintetază, de tulburări enzimatice la nivelul treptelor de sinteză porfirică, de alterarea activității decarboxilazelor și coproporfirinogenoxidazei, cercetarea histopatologică începe să ateste faptul că avem de-a face cu o leziune sistemică ce interesează îndeosebi componența conjunctivă din diferite sectoare ale organismului.

Astfel, pe lângă leziunile hepatice, ce îmbracă forme foarte variate și nespecifice pentru boala în sine, începînd cu intumescența tulbure și terminînd cu fibroza constînd în proliferarea fibroblastică și conjunctivă masivă cît și din apariția de infiltrații celulare de tip limfomonocitar (102, 103, 153), se constată și leziuni ale tegumentului, rinichiului și ale sistemului nervos.

În tegument se remarcă atrofia epidermului, collagenizarea dermului, depozitarea de calciu în derm și hipoderm și prezența unor infiltrații inflamatorii de tip limfocitar. De asemenea se pot releva sectoare de edem mucoid, și mase de substanță hialină. Tot în cadrul manifestări-

lor cutanate, îndeosebi în porfiriea cutanată tardivă se remarcă procese de elastoză și chiar aspect de sclerodermie generalizată, fiind imposibil în aceste condiții pe baza examenului histopatologic al tegumentului a face diagnosticul diferențial între afecțiunea porfirică și sclerodermie. Se întilnesc totodată procese de endotelită generalizată cu degenerare pseudohialină a capilarelor și infiltrate perivasculare. Se consideră că alterarea țesutului conjunctiv al tegumentului în cazul porfiriilor ar fi dată de acțiunea porfirinelor fotosensibilizante rezultate dintr-o viciere a metabolismului pirolilor activați de lumina cu anumită lungime de undă (270). De asemenea histopatologic s-au mai evidențiat leziuni interesând limitanta elastică a glomerulului renal. În stadiile tardive ale porfiriilor se semnalează leziuni ale nervilor periferici și ale celulelor din cornul anterior, ganglionii spinali, cerebel, și mai rar din cortex, acestea din urmă îndeosebi în cazul porfiriilor cu evoluție rapidă fatală (96).

Din cele expuse privind histopatologia porfiriilor, rezultă faptul că în aceste maladii întilnim leziuni multiple ce vizează diversele sectoare din organism și îndeosebi componenta conjunctivă, fapt ce justifică încadrarea unora dintre formele clinice ale porfiriilor între conjunctivoze, element ce ne-a determinat și pe noi a orienta cercetarea experimentală în acest sens. Subliniem, de asemenea, că mecanismul fiziopatologic al leziunilor sistemice porfirice este de ordin metabolic, el fiind o tulburare în lanțul enzimatic al sintezei porfirice (74, 420).

După această trecere în revistă a diverselor aspecte histopatologice privind conjunctivozele în general și unele entități din acest cadru în particular (sclerodermia și porfiriile), este necesar a face corelația de rigoare cu verigile etiopatogenice, respectiv cu factori ce pot fi incriminați în patologia conjunctivului întilnită în clinica umană. Trecînd peste factorul ereditar, a cărui importanță în anumite forme de conjunctivoze este indiscutabilă și care nu face obiectul prezentei lucrări, este necesar a lua în discuție cele două mecanisme esențiale incriminate în geneza colagenozelor, respectiv mecanismul de ordin imunitar, care în cazul nostru este din ce în ce mai mult legat de producerea sclerodermiei și mecanismul metabolic care este socotit a fi în exclusivitate în cazul porfiriilor și incontestabil asociat în cazul sclerodermiilor.

Mecanismul imunologic. Se consideră de către unii autori că la baza colagenozelor ar fi procese de autoimunizare, bolile de collagen reprezentînd niște adevărate modele de boli autoimune. Pentru fundamentarea științifică a unei astfel de concepții era necesar să se demonstreze în prealabil posibilitățile cît și condițiile în care țesutul conjunctiv ar putea căpăta proprietăți antigenice, postulat pe care ne grăbim să adăugăm este larg demonstrat astăzi.

Astfel, s-a putut determina (205), apariția de anticorpi specific anticolagen, detectați cu ajutorul reacției de fixare a complementului, în urma injectării intraperitoneale repetate la iepuri a collagenului hidrosolubil extras din tendon de șobolan. Același fenomen a fost reprodus apoi la cobai, folosindu-se un collagen homolog, în asociere cu adjuvantul Freund iar studii efectuate cu ajutorul imunofluorescenței au demonstrat

că anticorpii antițesut conjunctiv obținuți în felul arătat se fixează în mod electiv atît pe fibrele de collagen cît și pe acelea de reticulină.

Mai departe s-au putut obține imunizări la cobai față de diversele polipeptide ce intră în compoziția collagenului ca : poliprolina, cuplurile prolin-glicină etc.

Pe de altă parte Hall (178) a constatat existența în serurile nefrotoxice a unor anticorpi antireticulină, fracțiune antigenică răspunzătoare de apariția unor asemenea anticorpi fiind o glicoproteină ce intră în compoziția reticulinei. De asemenea s-a mai putut observa că proteinele și polizaharidele substanței fundamentale se pot comporta și ele, fie ca antigeni complete, fie ca haptene, capabile în consecință să inducă apariția de anticorpi corespunzători.

Din cele spuse rezultă că s-a putut demonstra astăzi, că, în anumite împrejurări, anume atunci cînd elementele normale ale țesutului conjunctiv au fost alterate prin intervenția unui factor modificador, acest țesut denaturat astfel în compoziție se va comporta de aici înainte ca un produs străin organismului, deci capabil să capete în această calitate proprietăți antigenice, putînd stimula dezvoltarea unor anticorpi corespunzători lui. Realitatea procesului de autoimunizare demonstrează după cum am văzut pe cale experimentală a putut fi verificată și la pacienții atinși de una sau alta din collagenozele în chestiune.

Astfel, în sclerodermie Rothmann (după 23) a demonstrat existența unor anticorpi antinucleari, Sonnichsen (după 272), confirmînd la rîndul lui cu ajutorul metodei de imunofluorescență prezența unor astfel de anticorpi în 85% din cazurile studiate. Cît privește dermatomiozita considerată astăzi din punct de vedere patogenetic drept o paraneoplazie de origine autoimună, s-a putut pune în evidență și aici de către Curtis prin teste cutanate cît și prin probe de transfer pasiv existența unor anticorpi autoimuni.

Dacă însă existența autoanticorpilor despre care am vorbit în bolile zise de collagen este bine demonstrată astăzi intervenția acestor autoanticorpi în dezvoltarea stărilor morbide în chestiune a fost contestată de către unii autori. S-a zis astfel că, dat fiind caracterul degenerativ al leziunilor tisulare din aceste afecțiuni, anticorpii dezvoltați sub acțiunea lor n-ar face altceva decît să reflecte răspunsul organismului față de produsul pus în circulație de focarele de țesut degenerat. Cu alte cuvinte nu ar fi vorba aici decît de niște anticorpi „de prezență” lipsiți prin ei înșiși de orice acțiune nocivă asupra celulelor și țesuturilor.

Cercetări făcute însă în timpul din urmă în această problemă au arătat că acest mod de a vedea lucrurile nu corespunde realității. Astfel studiile de microcinematografie întreprinse asupra dinamicii fenomenului L.E. au arătat că punerea în contact a serurilor lupice conținînd factorul L.E., adică a unor anticorpi antinucleari, cu o suspensie de leucocite normale vii, determină într-o primă fază, omogenizarea nucleului lor, care își pierde aspectul granular al cromatinei sale, pentru ca apoi nucleul să se umfle și să-și piardă lobulațiunea caracteristică, căpătînd aspectul unei mase inoforme. Concomitent cu cele arătate se produce o lichefiere a protoplasmei, pentru ca în cele din urmă să se realizeze o degenerare completă a acestor elemente tradusă prin fragmentarea și topirea leucocitelor alterate de anticorpii corespunzători.



În baza celor arătate se poate afirma că anticorpii antitissulari ce iau naștere în cursul proceselor autoimune sînt capabili să determine leziuni degenerative și distructive nu numai asupra țesutului sau organului din care antigenul provenea ci într-o măsură ceva mai mică și față de alte organe, ceea ce explică caracterul sistemic pe care-l îmbracă colagenozele, caracter ce derivă dintr-o acțiune polivalentă a autoanticorpilor tisulari.

Existența și rolul autoanticorpilor în dezvoltarea colagenozelor majore fiind astăzi demonstrată, discuțiile care mai persistă încă în cadrul acestei probleme sînt acelea referitoare la cauza sau la cauzele răspunzătoare de declanșarea procesului de autoimunizare. În această privință s-au emis mai multe ipoteze.

Astfel, în baza înrudirii biochimice între anumiți factori imunostimulanți și componentele țesuturilor organismului animal, ar fi posibil ca anticorpii dezvoltați în urma solicitărilor inițiale ale agentului microbian în chestiune să se arate active și față de anumite structuri sau organe ce alcătuiesc corpul nostru, interpretare care s-ar impune mai ales în cazul reumatismului poliarticular acut, dat fiind rolul infecției cu streptococi hemolitici în această boală.

O altă ipoteză care și-a făcut drum în timpul din urmă este aceea conform căreia mecanismele imune ce prezidă la dezvoltarea colagenozelor ar fi puse în mișcare de modificări clonalgenetice, atestate de anumite modificări microscopice în structura timusului. Caracterul genial al intervenției clonilor în dezvoltarea colagenozelor a fost susținut pe baza constatării unor manifestări izopatologice la ascendenții, colaterali, descendenții bolnavilor atinși de colagenoze majore, traduse fie prin manifestări similare dar mai ales prin stigmatele serologice proprii acestor stări susținându-se astfel chiar existența unei adevărate diateze colagenozice. Ținem însă să observăm că argumentele invocate în favoarea acestei ipoteze ne apar încă insuficiente numeric față de frecvența altor boli ele putînd fi interpretate și ca niște simple coincidențe, problema rămînînd în studiu.

Mecanismele de ordin metabolic. Așa cum am amintit mai sus, tulburările interesează metabolismul unor aminoacizi, îndeosebi aromatici. Dereglările metabolice menționate interesează unii dintre aminoacizii ce intră în compoziția moleculei de collagen cît și în aceea a componentelor substanței fundamentale. Ținînd seama de acest lucru, în scopul încadrării tulburărilor în chestiune în fiziopatologia generală de țesut conjunctiv s-au invocat următoarele două ipoteze : pe de o parte existența unui viciu metabolic genetic, care ar determina o neutralizare a acestor aminoacizi, atît de indispensabili vieții componentelor tisulare ca și a substanței fundamentale, elemente care din această cauză ar suferi alterațiuni ireversibile, iar pe de altă parte intervenția unor dereglări enzimatic, traduse mai ales prin producerea de enzime hidro- și proteolitice care atacînd collagenul și substanța fundamentală, le depolimerizează, punîndu-se în libertate cu ocazia acestui proces, componentii lor aminoacizi. În legătură cu cele enunțate a mai fost pusă recent în discuție problema participării lizosomilor în mecanismul patogen enzimatic al colagenozelor. Se știe că lizosomii au un bogat echipament enzimatic, dintre care unele enzime pot ataca collagenul : collagenaza, alfa-glucozidaza, beta-N-acetil-gluco-

zamidaza, beta-glicurozidaza, arilsulfataza A și B, precum și hialuronidaza. Se mai știe astăzi că anumiți factori exogeni cum ar fi de exemplu radiațiile spectrului ultraviolet sau factori endogeni ca reacțiile antigen-anticorp, în calitatea lor comună de agenți nocivi asupra membranelor sînt capabili să afecteze membrana limitantă lizosomală și să favorizeze astfel punerea în libertate a acestor enzime lizosomale. Această eliberare poate să ducă la distrugerea elementelor celulare, ceea ce i-a făcut pe unii autori să considere lizosomii drept adevărate mijloace de „sinucidere” ale elementelor tisulare. Dacă la cele de mai sus adăugăm și faptul că unele din medicamentele cu acțiune favorabilă în colagenoze ca de exemplu hormonii corticoizi, antimalaricele de sinteză își datorează acțiunea lor, rolului de „stabilizatori” pe care ele îl exercită asupra lizosomilor, pe care îi protejează față de acțiunea agenților membrano-nocivi de care am vorbit, reiese și mai mult în evidență rolul și importanța lizosomilor în geneza colagenozelor cît și perspectivele pe care le deschid prin cunoașterea la nivelul infrastructural și biomolecular a mecanismelor fiziopatologice ce stau la baza acestor afecțiuni.

2. AFECTAREA ȚESUTULUI CONJUNCTIV ÎN CONDIȚII EXPERIMENTALE

Încă din antichitate, Hipocrate a descris o boală ce apare atît la om ca și la animale după ingerarea anumitor specii de mazăre (*Lathyrus sativus*), boala fiind denumită latirism.

Primul indiciu că fructele de latirus ar fi un factor cauzator de boală, după Donn (citată de 231), îl reprezintă o decizie a ducelui De Württemberg din Germania, care interzicea utilizarea făinii din *Lathyrus sativus* pentru coacerea pîinii. Cazuri de latirism uman au fost observate în secolul al XIX-lea în țările mediteraneene, în Orientul Apropiat și în India, mai ales pe timp de foamete. În 1873, Cantani (citată de 231), a definit boala cunoscută pînă atunci sub diferite denumiri, cu termenul de latirism. În timpuri mai apropiate asemenea afecțiuni au fost observate mai ales după ultimul război mondial în lagărele de concentrare și de prizonieri.

Pe prim plan al tabloului clinic în cazul latirismului uman se situează accese neurologice ce se apropie de cele din paralizia spinală spastică (Selye, 513).

La acestea se adaugă fenomenele de cateolatrism (Düerr, 517), care se pot împărți în 4 subgrupe :

- 1 — tulburări de creștere ;
- 2 — deformări scheletice (327) ca spre exemplu deformarea oaselor lungi, exostoze la nivelul inserțiilor musculare, deformări ale coloanei vertebrale, însoțite adesea de alunecarea vertebrelor și compresii medulare ;
- 3 — friabilitatea anormală a fasciilor ligamentelor și capsulelor articulare ;
- 4 — afecțiuni vasculare caracterizate prin necroza tunicii medii și anevrism.

De asemenea s-a remarcat histologic afectarea apreciabilă a musculaturii striate (231).

În anul 1933, Geiger, Steenbach și Parsons (512) au reușit prin hrănirea cu *Lathyrus odoratus*, să inducă la șobolani un tablou clinic la care se constată îndeosebi afectarea țesutului mezenchimal. Acest osteolatrism cum îl denumește Selye (513), este o afecțiune mezenchimală condiționată chimic și care se aseamănă cu colagenozele acute, modelul acesta experimental fiind de o deosebită importanță pentru studiul și înțelegerea proceselor patologice din țesutul conjunctiv. Menționăm de la început faptul că în acest model experimental există unele constatări biochimice care contravin cu cele din sclerodermia progresivă, deși modelul prezintă multe puncte comune cu această afecțiune (Ponsetti) (514), (Corting și Hotlzman) (231).

În 1954, Schiling și Strong (515) au reușit să izoleze gamaglutamic betaproprionitrilul și să-l identifice ca fiind principiul activ din *Lathyrus odoratus*, responsabil de apariția afecțiunii. Cercetări biochimice arată că grupul gama-glutamic este fără influență asupra acțiunii acestei substanțe.

S-a putut dovedi că și o serie de alte substanțe compuse prezintă acțiuni patologice asemănătoare. Dintre aceste substanțe cităm : aminoacetic nitrilul, metilen-acetonitrilul, diferiți derivați n-acetil ai proprionitrilului și totodată o serie de alți compuși, reprezentând grupe chimice diferite ca spre exemplu : cistamina, semicarbazilul și hidrazina (Levene — 265, Selye — 513, Rasmus — Tarnavski — 516).

Cu ajutorul beta și beta-aminoproprionitril sau derivați cu structură asemănătoare cu a beta-amino-propionitrilul s-a putut induce la animale de experiență respectiv șobolani, un tablou clinic de tipul unei afectări neurologice concomitent cu lezarea mezenchimală denumit neuropatratism experimental.

Simptomele fac să ne gândim la o tulburare a coordonării cerebrale la care concomitent se produce o spasticitate a musculaturii și o astenie probabil de natură neurologică la nivelul extremităților. Acest tablou se apropie de neuropatratismul uman.

Inhibiția țesutului conjunctiv în latirism, se manifestă cu atât mai pronunțat cu cât metabolismul țesutului conjunctiv este mai intens, deci cu cât animalul de experiență este mai tânăr. Nu s-a putut observa vreo influență a sexului asupra evoluției latirismului. De asemenea, contrar celor descrise de Bachuber (21), Holtzman și Kühn (241), consideră că proporția mai mare de proteine în hrană nu inhibă evoluția latirismului.

Din cercetări biochimice rezultă că în osteolatrismul experimental practic toate componentele țesutului conjunctiv și îndeosebi fibra colagenă și mucopolizaharidele suferă transformări importante.

Relativ la mucopolizaharide există păreri foarte contradictorii. Astfel, Menzies și Mills (287) și Churchill (99) pe baza cercetărilor histologice și histochimice au găsit o creștere a condroitinsulfatului în aorta șobolanilor cu latirism. Keech (225) prin cercetări electronomicroscopice constată o creștere cantitativă a mucopolizaharidelor în aorta șobolanilor latirici. Grandt (518) remarcă în aortă prezența sporită de acid uric. Niekari (323) observă creșterea ușoară a condroitinsulfatului în pielea

șobolanilor latirici. Contrar acestor autori, alții printre care Castellani (84, 85), relevă o scădere a mucopolizaharidelor și îndeosebi a hexozaminei în epifizele și diafizele oaselor lungi la șobolanii latirici. De asemenea, Hartman (519) evidențiază o scădere a mucopolizaharidelor în cartilaje și aortă.

Karnovschi (220) constată la nivelul cartilajului iar Grandt (518) la nivelul tegumentelor că nu ar fi nici o schimbare a conținutului în mucopolizaharide.

Nikeari (325) a găsit în pielea șobolanilor latirici o creștere a proteinelor necolagene extractibile cu soluție saturată de fosfat monosodic. Aceste proteine erau reprezentate îndeosebi de albumine și gamaglobuline. Se mai observă de asemenea o scădere a grăsimilor neutre.

Cercetări serologice asupra haptoglobinelor și ceruloplasminelor relevă lipsa unor schimbări cantitative ce să vizeze aceste fracțiuni (521).

În ce privește fosfataza alcalină se constată o scădere a acestei enzime la nivelul diafizei femurale a șobolanilor latirici și o creștere apreciabilă a acestei fracțiuni în măduva osoasă (Aschkenasy) (18).

Referitor la influența factorilor laritogeni asupra colagenului diverși autori au găsit o creștere a fracțiunii solubile a sării neutre (Levene) (264, 265) și Gross (268).

Cercetări cu glicină marcată C^{14} la șobolanii latirici demonstrează că sinteza moleculei de colagen nu este inhibată de către beta-amino-propionitril ci dimpotrivă ea se intensifică. Această sinteză crescută însoțită de o creștere a dezagregării colagenului pe seama fracțiunii solubile în săruri neutre (407), sînt caracteristice colagenozei de tip laritogen. Cu toate acestea dozele mari de beta-amino-propionitril ce conduc la forma clinică însoțită de modificări accentuate macroscopice ale scheletului au drept efect o inhibiție apreciabilă a sintezei de colagen (Kühn — 241). În afara acestor modificări s-a putut constata că beta-amino-propionitrilul blochează ramificațiile transversale intermoleculare ale colagenului astfel încît la animalele latirice este mult încetinită trecerea de la colagen solubil în săruri neutre în cel solubil în acid și în sfîrșit, în acel insolubil. De asemenea și trecerea directă a colagenului solubil în cel insolubil este mult încetinită (294, 424). Remarcăm totodată că în afara interesării legăturilor intermoleculare în colagenoza latirică sînt afectate și legăturile intramoleculare. Aceasta rezultă din faptul că fracțiunea de colagen solubil în acid, la șobolanii latirici contrar situației de la șobolanii normali, nu conține component beta (Martin) (281, 282, 283).

Ca simptom al unei dezorganizări a colagenului, Holtzman (231) găsește la animalele latirice o creștere de „collagen like — protein” în ser, iar Martin (283), Orbison, McCrary și Callman (520), constată o eliminare crescută de dihidroxiprolină prin urină (213).

Se remarcă în serul șobolanilor latirici o activitate transaminazică crescută, o creștere a creatinfosfokinazei și a miochinazei (Korting — 231). Aceste enzime reprezintă un indiciu pentru participarea apreciabilă a musculaturii în cazul laritismului experimental la șobolani.

Cercetări electronomicroscopice nu evidențiază tulburări în structura morfologică a fibrei colagene la șobolanii tratați cu betaamino-

propionitril, relevându-se doar apariția cantitativ sporită a fibrilelor mai subțiri Holtzman (231), Millington (298). Această constatare electromicroscopică trebuie coroborată cu rezultatele biochimice care indică creșterea collagenului solubil în săruri neutre și maturizarea deficitară a fibrilelor la șobolanii latirici. În cartilajul costal al acestor animale la microscop electronic se pot observa de asemenea caracteristici celulare care permit a se concluda asupra unor tulburări în formarea complexului mucopolizaharid-proteină (Hartman — 519).

Geneza și punctul primar de atac al substanței latirogene în cadrul collagenozei osteolatrice încă nu sînt clare. Astfel Hartman (519) crede că mucopolizaharidele acide ar scădea prin tulburarea procesului de sinteză a lor de către fibrocite, proces consecutiv căruia am avea de-a face și cu o formare diminuată de substanță fundamentală, fapt ce ar conduce la o interesare a funcției de matrice a substanței fundamentale, explicîndu-se astfel lipsa de maturizare a fibrei colagene.

Importanța latirismului experimental în cercetarea sclerodermiei constă în primul rînd în faptul că prezintă posibilitatea urmăririi reactivității țesutului conjunctiv sub acțiunea a diferiți agenți terapeutici în condițiile acestui model de collagenoză experimentală. Astfel, s-a putut constata un efect terapeutic pozitiv al vitaminei B₆ administrată concomitent cu substanța latirogenă (Levene — 264). Acțiunea estrogenilor nu este încă elucidată. Referitor la tiroxină, unii consideră că are o acțiune de protecție a țesutului mezenchimal față de influența substanțelor latirogene (Jimiez — 214), (Heed — 183), în timp ce alții (Leriche — citat după 231) consideră că tiroidectomia la om ar avea efecte favorabile, oprind evoluția sclerodermiei.

S-a evidențiat de asemenea că salicilatul de sodiu și hidrocortizonul influențează metabolismul collagenului transformat latiric prin scăderea fracțiunii de collagen solubil în săruri neutre, fracțiune ce inițial este crescută.

Holtzman (231) arată, de asemenea, că în serul șobolanilor latirici se produce o creștere a enzimelor proteolitice, creștere ce poate fi estompată prin administrarea de corticosteroizi.

Considerînd global aceste date din literatură privind modelele de collagenoză experimentală, putem considera că aceste modele au fost investigate destul de sporadic, mai ales din punct de vedere biochimic, cercetarea histologică fiind încă destul de lacunară. De asemenea, menționăm încă de pe acum, urmînd a relua problema odată cu discuția rezultatelor obținute de către noi, că aceste modele numite de collagenoză experimentală nu reproduc întreaga gamă de leziuni histopatologice caracteristice collagenozelor, fapt ce ne îndreptățește să le considerăm doar ca făcînd parte din grupa conjunctivozelor experimentale, avînd valoare de a ne sugera modul în care diverși factori influențează reactivitatea țesutului collagen.

Avînd în vedere că cel de al doilea model experimental utilizat de noi este reprezentat de o conjunctivoză hexaclorbenzenică de tip porfiric este necesar a prezenta cîteva elemente referitoare la porfiriile experimentale.

Pornindu-se de la observațiile din clinica umană unde s-a remarcat că secundar administrării unor substanțe medicamentoase (sulfonal,

sedormid etc.) apar diferite tipuri de porfirii, s-a încercat producerea la animalele de experiență a unor forme de porfirinopatii induse cu astfel de substanțe numite porfirogoge.

Astfel, Gajdos (142—146) și Gray (159) cercetînd porfiria experimentală indusă prin sedormid și acetamid, constată tulburări însemnate enzimactice privind catalaza hepatică, cît și oxiprolina, aceasta din urmă vizînd direct metabolismul colagenului (363).

Tulburările metabolice apărute în porfiria experimentală au fost interpretate din punct de vedere biochimic diferit. Tschudy (452—454) constată că în porfiria acetamidică apare o diminuare considerabilă a oxidării glicinei în bioxid de carbon. Acești autori sînt de părere că sinteza unei cantități crescute de precursori ai porfirinelor se datorează tocmai acestui fenomen. De Matteis (115—118) și Rimington (391) emit ipoteza că leziunea biochimică prin sedormid sau acetamid, constă într-o reducere a ciclului acetyl-CoA-aminoacetonei în favoarea ciclului succinil-CoA-acidaminolevulinic; că scăderii sintezei acetatului activ și aminoacetonei îi corespunde o sinteză crescută de acid aminolevulinic, porfobilinogen și porfirină. Granick (160—161) folosind ca model experimental cobai și șobolani intoxicați cu 3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidroporfirina, demonstrează o creștere pronunțată a AAL-sintetazei hepatice.

Griseofulvina, antibiotic folosit extensiv pentru tratamentul micozelor, este o substanță al cărei efect porfirogenetic a fost evidențiat în ultimul timp. Barich (citată după 103) observă că administrarea orală prelungită în doze ridicate a griseofulvinei la șobolani, produce hepatomegalie cu afectare tisulară și condensări colagene în dermul animalelor. Paget (336) confirmă efectul hepatotoxic al griseofulvinei, arătînd că administrată prelungit la șobolani în alimentație, duce la apariția hepatomului. Cercetările lui Rimington (391) și De Matteis (118), vin să ateste faptul că griseofulvina administrată per os la șoareci, produce o marcată tulburare a metabolismului porfiric cît și dezorganizări localizate în tegument, ale țesutului conjunctiv. Secțiunile și examinările histopatologice făcute pe ficatul animalelor care au primit griseofulvină, arătau o acumulare de protoporfirină la 10 zile după administrarea substanței, ca un pigment brun localizat în canaliculele hepatice, ducturi și celule Kupffer. În stadiile tirzii ale intoxicației s-au semnalat proliferări ale ductelor hepatice cu mici arii de necroză. Cu ajutorul modelului experimental s-a arătat că se produce o scădere cantitativă a catalazei hepatice aproape la jumătate, în timp ce catalaza sanguină rămîne nemodificată (363). Prin experimente in vivo cu Fe^{59} s-a observat o sinteză crescută de hem la nivelul ficatului animalelor tratate cu griseofulvină. Totuși conținutul total în hem al ficatului porfiric nu era semnificativ crescut, sugerînd că hemul hepatic e sintetizat într-o proporție crescută, dar nu se stochează la nivelul acestui organ, fiind probabil transportat sau metabolizat (454).

Se pare că și sulfamidele pot să producă porfirie. Experimentele lui Rimington (391), pe șobolani, au arătat că administrarea de sulfanilamidă, duce la o creștere a porfirinelor urinare și fecale. Se crede, că gruparea anilică din sulfamide este cea toxică.

Dintre substanțele anorganice care pot produce tulburarea porfogenezei, cea mai importantă este plumbul (142). Cercetările au arătat

paralelismul între gradul intoxicației cu plumb și cel al coproporfirinuriei atât la om cât și la animalele de experiență (Sano, 411). În cazul intoxicației experimentale porfirinogenetice cu plumb se constată modificarea medulogramei cu o proliferare a elementelor tinere imature, macroblaste și proeritroblaști, remarcându-se totodată o hiperplazie globală a sistemului eritrocitar. Se relevă de asemenea perturbarea funcțională gravă a sistemului reticulo-histiocitar în sensul unei marcate hiperplazii a elementelor histio-limfo-plasmocitare, asemănător reacției celulare din colagenoză. Se constată de asemenea extrem de frecvent apariția de tumori renale la animalele cărora li s-a indus porfiriea experimentală cu plumb. Se pun probleme privind rolul plumbului asupra porfirinelor și a reactivității țesutului conjunctiv în aceste condiții fără însă a se putea elucida pînă la ora actuală aceste aspecte.

Un model experimental mai puțin bine studiat îl constituie intoxicația cu hexaclorbenzen. Atenția asupra proprietăților porfirogoge ale hexaclorbenzenului a fost atrasă de epidemia din Turcia din 1956. Această epidemie a fost provocată de consumarea de către un număr apreciabil din populație a grîului tratat cu hexaclorbenzen, pregătit pentru a fi înșămîntat. Clinic, bolnavii prezentau manifestări cutanate, de fotosensibilitate și tulburări hepatice caracteristice porfirinopatiilor. Hexaclorbenzenul obținut prin sinteză pornită de la unii izomeri rezultați prin procesul de clorurare a benzenului a fost utilizat de către Ockner (324) și Gajdos (143), în experimente pe șobolani pentru a confirma că porfiriea poate fi rezultanta tulburării metabolismului porfiriei, prin interferarea unei substanțe exogene cu acest metabolit. Ulterior, alți autori au realizat modele experimentale de porfirie indusă prin hexaclorbenzen, urmărind să lămurească unele aspecte ale acestei probleme ce este încă departe de a fi elucidată.

Trebuie să remarcăm că odată cu observarea afectării globale a conjunctivului în porfiriile din clinica umană aceste afecțiuni au început să fie încadrate în grupul conjunctivozelor (77). În acest sens, modelele experimentale de porfirie, pot aduce date prețioase privind reactivitatea țesutului conjunctiv. Subliniem însă faptul, că din punct de vedere histopatologic o cercetare complexă vizînd toate sistemele și organele în cadrul modelului experimental porfiriei nu s-a realizat. Dacă aspectele biochimice au fost în cea mai mare parte elucidate, elementele histopatologice au fost mai puțin cercetate iar în ce privește interesarea conjunctivului aceasta a fost evidențiată doar la nivelul tegumentului îndeosebi.

În ce privește cercetarea acțiunii unor factori biologici asupra evoluției unor conjunctivoze experimentale, s-au obținut următoarele rezultate pe modelele noastre experimentale.

a) CONJUNCTIVOZA EXPERIMENTALĂ DE TIP SCLERODERMIC

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani, cărora li s-a administrat din 2 în 2 zile timp de 45 de zile, câte 5 mg de beta-amino-propionitril în injecții intraperitoneale. Beta-amino-propionitrilul a fost realizat printr-un lanț de sinteze chimice, pornindu-se de la beta-elanină. Șobo-

lanii incluși în lotul experimental, aveau greutate de 160—180 g avîndu-se în vedere disreactivitatea ce o pot prezenta la vîrstele tinere.

Animalele de experiență au fost sacrificate la intervale de 2 luni, 3 luni, 6 luni, 8 luni, o parte dintre ele, murind în intervalele dintre sacrificări sau supraviețuind ultimei sacrificări. În toate cazurile s-au prelevat fragmente de la nivelul tegumentului, mușchilor striati, cord, ficat, plămîn, rinichi, intestin, splină, aortă și uneori din stomac și esofag. S-a avut în vedere, în toate cazurile, ca fragmentul tegumentar să fie recoltat din aceeași zonă (fața dorsală a coapsei membrului posterior), și odată cu prelevarea tegumentului să se preleveze și un fragment din musculatura corespunzătoare subiacentă, aceasta pentru a se păstra musculatura hipodermică și vasele aferente zonei tegumentare. S-a efectuat prelucrarea histologică a pieselor recoltate, utilizîndu-se metodele: Van Gieson, H.E., Gomory, Weiger-Orceină, PAS, Ritter-Olleson și urmărindu-se corelațiile elastico-colagene și reactivitatea conjunctivă în ansamblu la zonele cercetate.

La animalele sacrificate la 2 luni interval nu apar modificări patologice.

La cele sacrificate la 3 luni, apar leziuni incipiente. În tegument, epidermul se evidențiază ușor atrofic. Fanerele sînt încă bogat reprezentate, mai ales glandele sudoripare, în timp ce glandele sebacee sînt diminuate. Nu se remarcă nici un caracter inflamator în afară de minime infiltrate în jurul unor fanere. Se constată totuși un proces incipient de condensare a structurilor colagene (fig. 3). Colorația pentru fibre elastice indică o diminuare globală a fibrelor elastice ce apar fragmentate, dispuse mai ales în jurul fanerelor (fig. 4). Remarcăm, de asemenea, fragmentarea rețelei subpapilare care cu toate acestea apare mult mai bine conservată decît structurile elastice situate în dermul profund (fig. 5).

La interval de 4 luni, colorația H.E. indică atrofia mai marcată a epidermului, cu o abundență sporită a structurilor colagene ce apar net îngroșate, diminuarea anexelor, iar în hipoderm se remarcă infiltrate celulare relativ abundente (fig. 6). Colorația Van Gieson, tot la interval de 4 luni arată excesul de fibre colagene, o abundență populație celulară și modificări distrofice semnificative, ale musculaturii hipodermice caracterizate prin omogenizarea structurilor musculare și un început de degenerescență vacuolară (fig. 7).

Colorația Gomory la interval de 4 luni, indică în tegument scăderea argentofiliei fibrelor reticulare ce se prezintă ca avînd o dispoziție inegală și o variabilitate de grosime în sensul îngroșării structurilor fibrilare, întregul aspect evidențiat de această colorație relevînd o abundență în neoformare de fibre colagene (fig. 8).

În ce privește dinamica dispoziției mucopolizaharidelor, remarcăm următoarele: la interval de 2 luni, nu apar modificări semnificative, pentru ca la 4 luni să constatăm diminuarea globală atît în dermul papilar cît și în cel mijlociu și profund a substanțelor PAS-pozitive, acestea

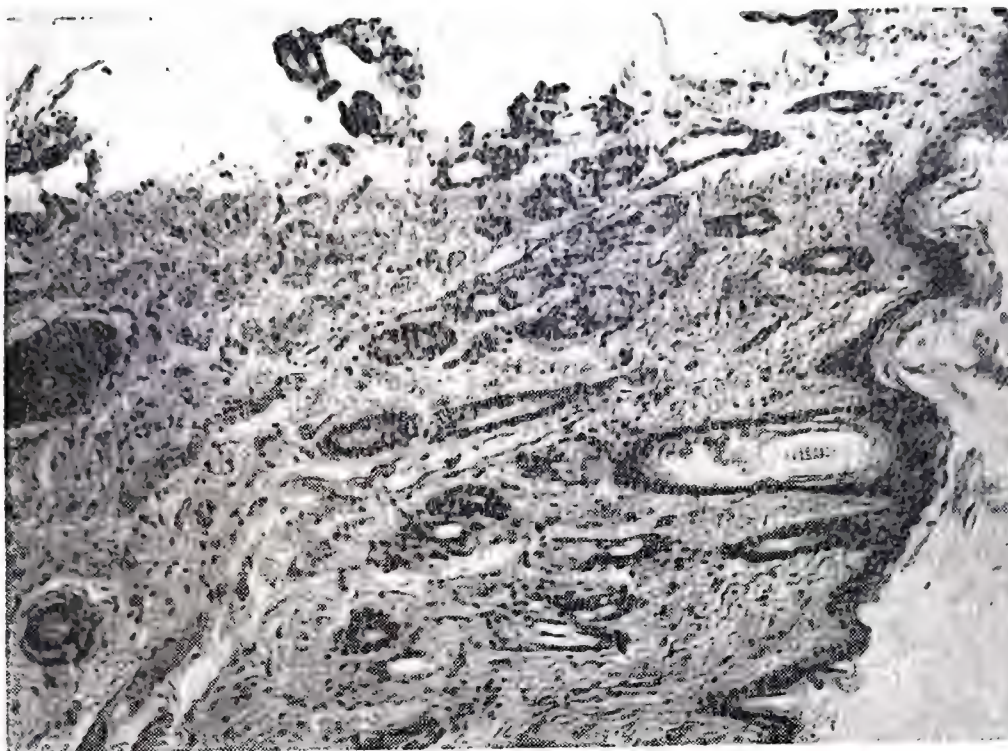


Fig. 5. — Lot a (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, H. E., secțiune 5 microni, 10x10. Explicația în text.

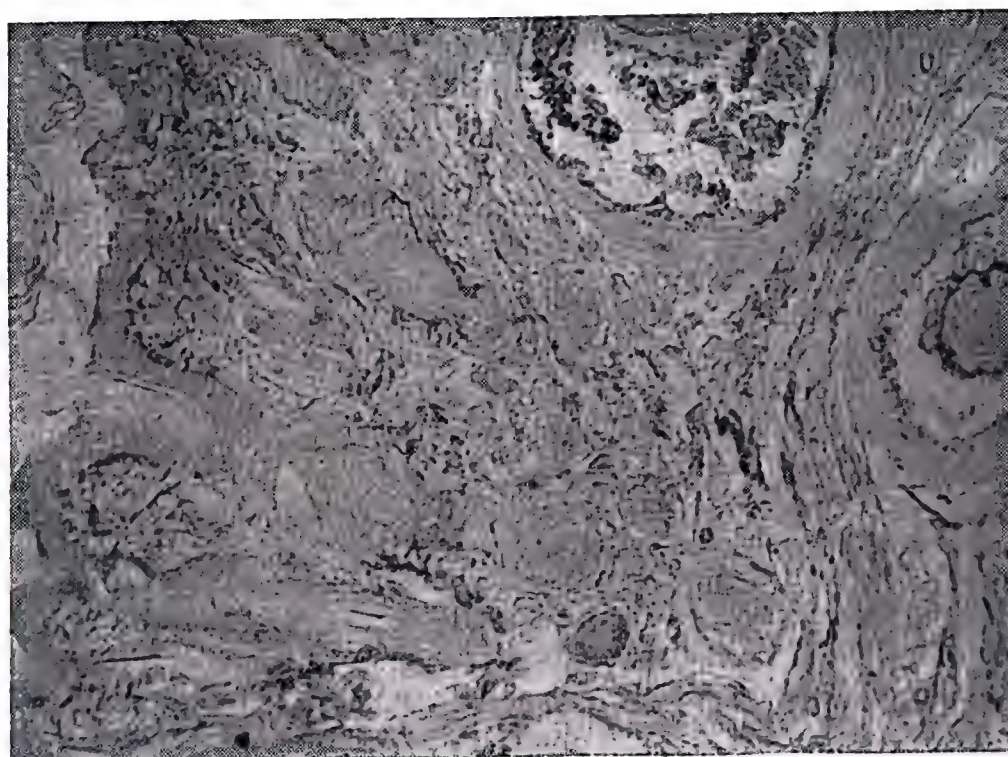
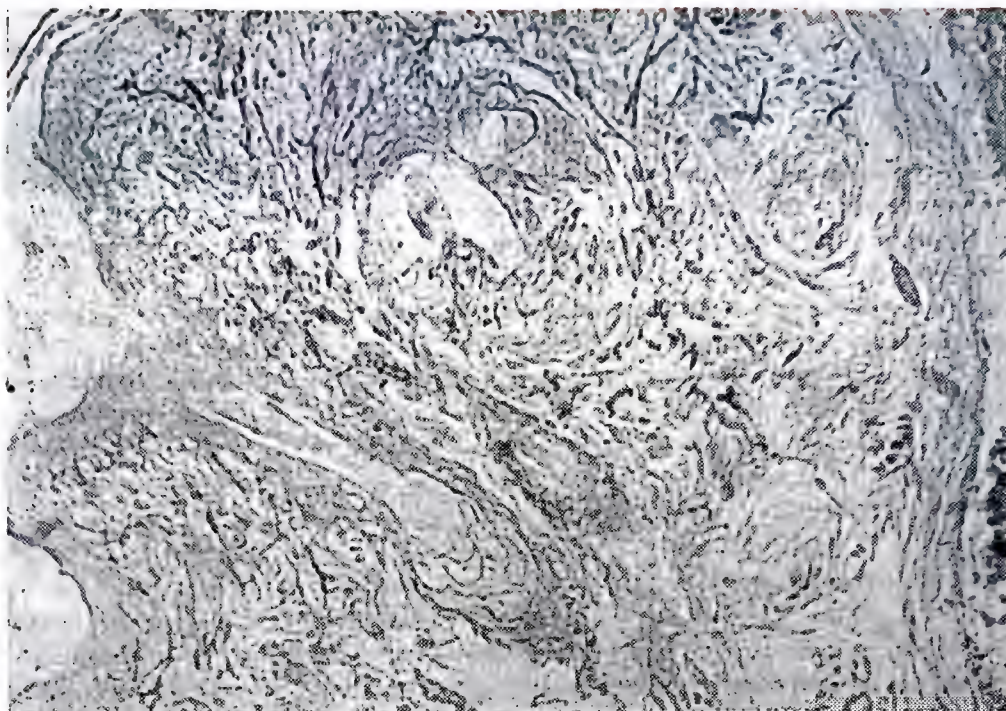
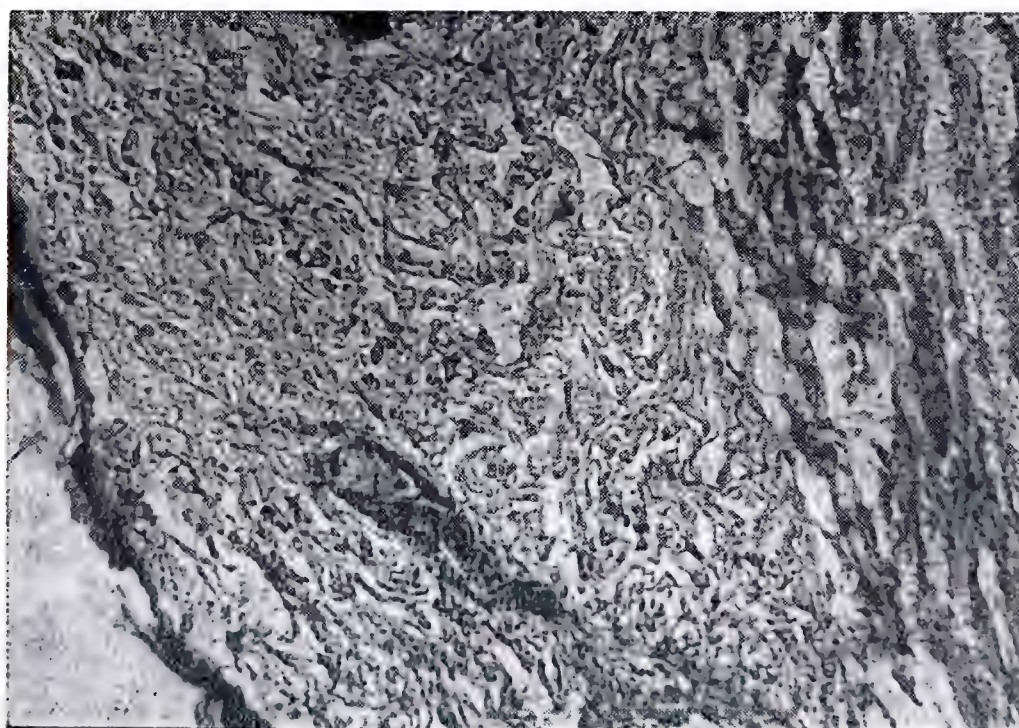


Fig. 4. — Lot a (3 luni). Tegument ; colorație orceină, secțiune 5 microni, 10X20. Explicația în text.



**Fig. 5. — Lot a (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni.
10×20. Explicația în text.**



**Fig. 6. — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație H. E. Secțiune 5 microni,
10×20. Explicația în text.**

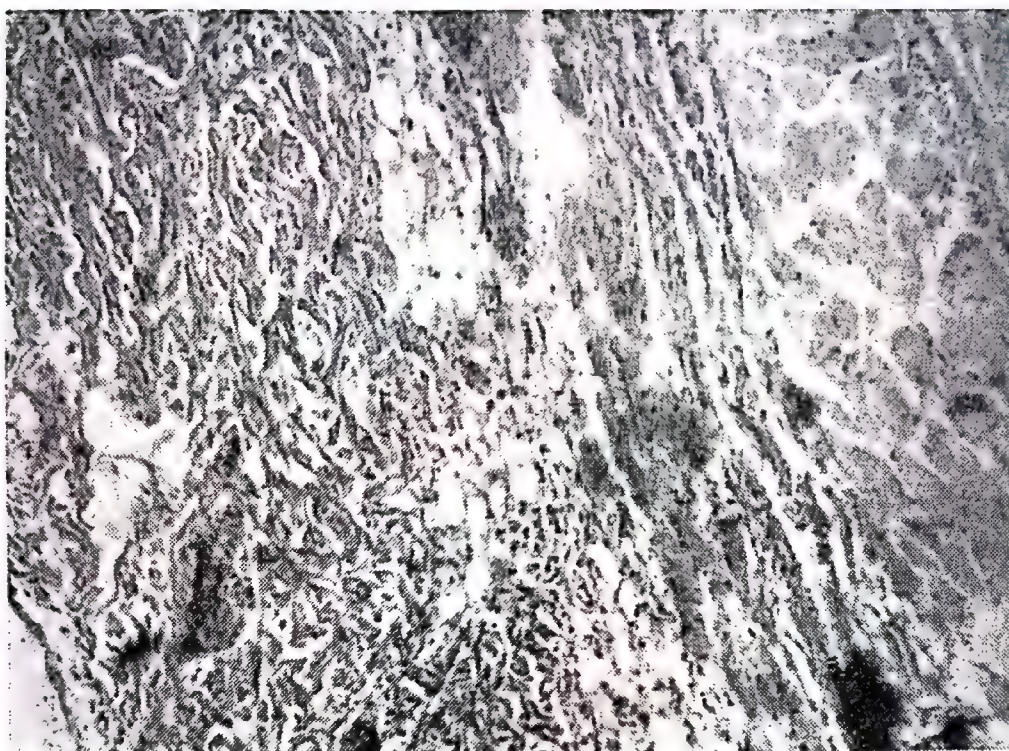


Fig. 7. — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație V. G. Secțiune 5 microni.
10×20. Explicația în text.



Fig. 8. — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație Gomori. Secțiunea
5 microni. 10×20. Explicația în text.

rămânând în concentrații sporite în jurul elementelor vasculare și a anexelor ce se mai păstrează (fig. 9).

La interval de 6 luni, substanțele PAS pozitive diminuează global, păstrându-se încă PAS-pozitivitatea perivasculară, pentru ca la unele animale din acest lot, ce au supraviețuit pînă la interval de aproape 8 luni, substanțele PAS-pozitive să dispară și de la nivelul structurilor vasculare. Colorația pentru fibre elastice la interval de 4 luni, arată dispariția aproape totală a acestei rețele fibrilare atît la nivelul dermului superficial cît și a celui profund (fig. 10).

La animalele sacrificate la 6 luni, colorația H.E. arată maximum de gravitate lezională. Astfel se constată atrofia epidermului, fibrele colagene devin foarte groase, sărace în nucleu, ce apar inegal colorați în raport cu nivelul secțiunii, procesele de condensare conjunctivă fiind deosebit de evidente (fig. 11).

Țesutul muscular subiacent nu prezintă leziuni apreciabile, afară de intumescența fibrelor musculare, cu exces de nucleu marginali, iar în dermul profund se observă numeroase infiltrate limfoide (fig. 12).

În ce privește vasele din dermul profund, se constată prezența unor procese de endotelită cu descuamarea intimei, și păstrarea într-un grad superior a substanțelor PAS-pozitive (fig. 13). La animalele ce au supraviețuit perioadei de 6 luni, aceste leziuni tegumentare s-au accentuat, în sensul fibrozei dermice cu condensarea masivă a rețelei colagene și atrofia marcată a epidermului.

Referitor la *leziunile hepatice* și la interrelațiile dintre structurile colagenice și elastice, și elementele epiteliale, remarcăm următoarea dinamică lezională: animalele sacrificate la 2 luni, nu prezentau leziuni hepatice. Animalele sacrificate la 3 luni prezintă arhitectura trabeculară păstrată, însă hepatocitele au o apreciabilă anizocariocromie cu anizocarie. Se văd relativ numeroase elemente limfoide în lumenul capilarelor ale căror celule stelate sînt hipertrofiate. Nu se văd leziuni necrotice nici hemoragice (fig. 14). Colorația pentru fibre elastice, indică o ușoară fragmentare a acestora și în același timp păstrarea limitantei elastice interne a unor vase colectoare suprahepatice, al căror conținut reprezintă efectele unei staze (fig. 15). La animalele sacrificate la 4 luni, ficatul relevă atît o stază capilară mult sporită, cît și accentuarea inegalităților de volum și colorabilitate a hepatocitelor. Intumescența tulbure este mai mică și pe alocuri apar și procese de necroză eozinofilă (fig. 16). Secțiunile microscopice hepatice provenite de la animalele sacrificate la 6 luni, indică leziuni de o mai mare gravitate. Se constată o intensă încărcare grasă, astfel încît majoritatea hepatocitelor prezintă un aspect spumos însoțit uneori de cariopicnoză. În plus, citopicnoza evoluează cu ratatinarea și a nucleului și a citoplasmei. Uneori apar grupe de epitelii hiperchrome, indicînd multiplicitatea proceselor agresive (fig. 17).

Referitor la rețeaua colagenică și reticulinică, menționăm că se constată un paralelism între gravitatea lezării hepatocitului și distrucția acestor structuri fibrilare, aceasta indicînd existența unei corelații la nivelul ficatului între parenchim și elementele stromale. La nivelul plăminului, colorația pentru fibre elastice indică începutul de apariție a distrucției acestor structuri fibrilare abia la animalele sacrificate la

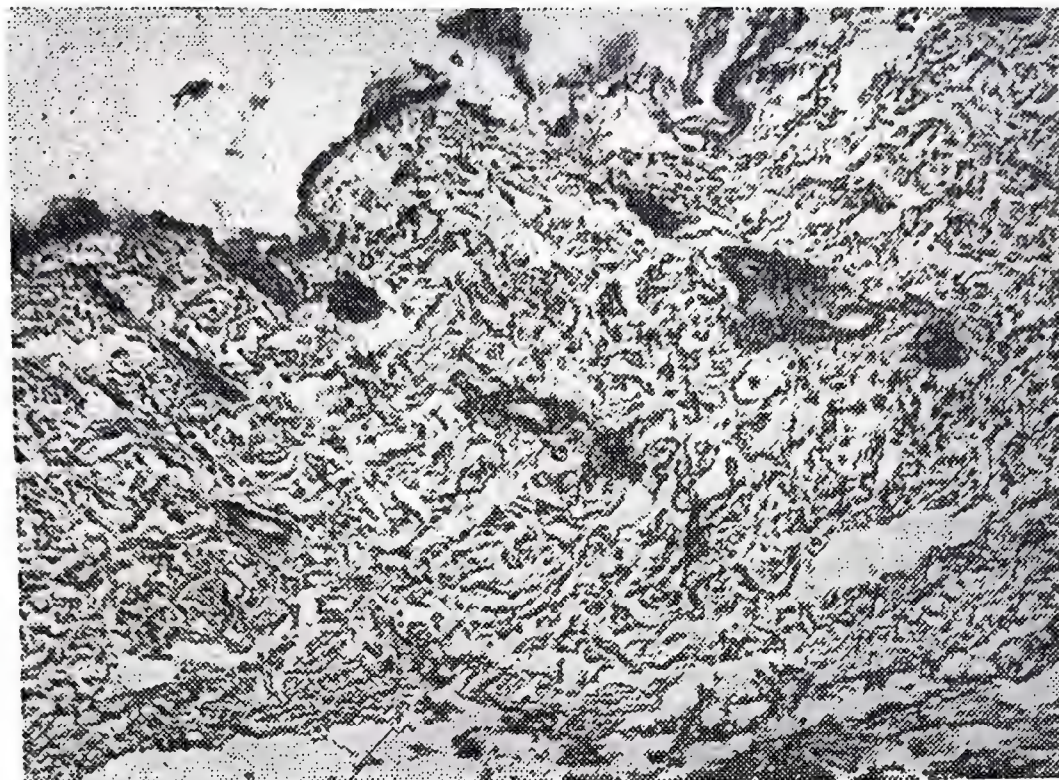


Fig. 9. — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 10. — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 11. — Lot a (6 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

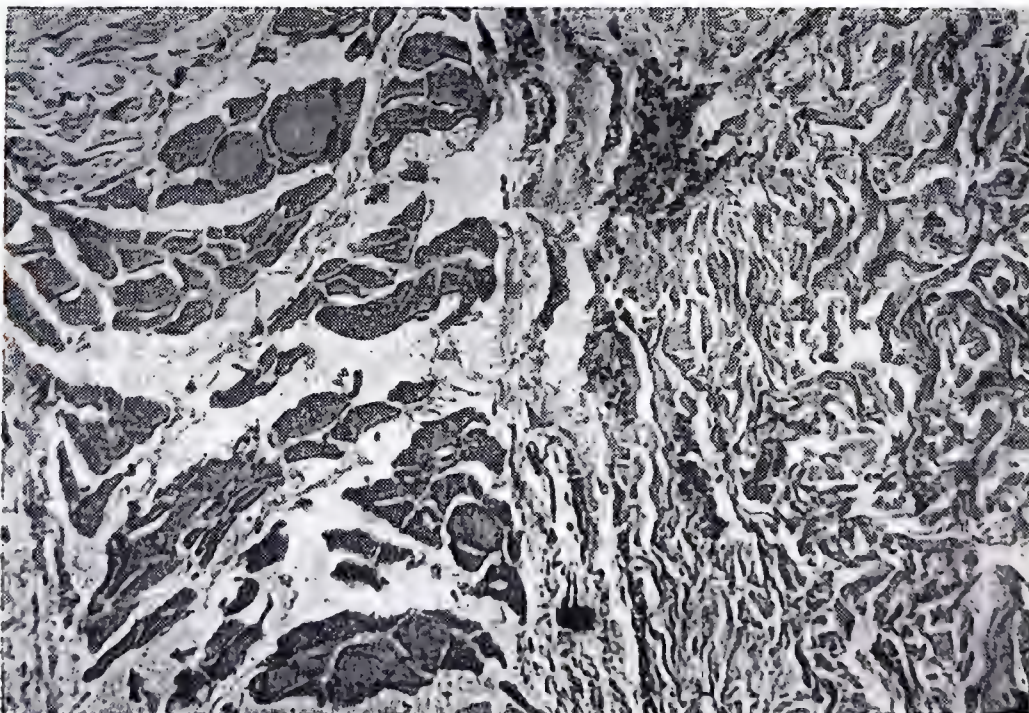


Fig. 12. — Lot a (6 luni). Tegument. Colorație H. E. secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

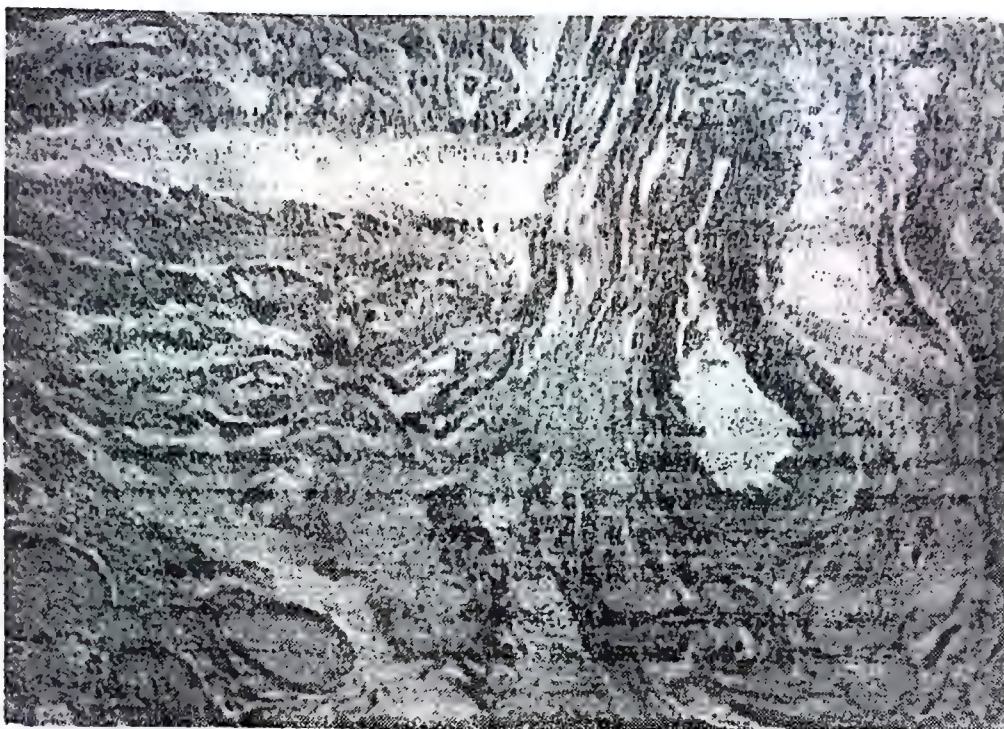


Fig. 13. — Lot a (6 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.

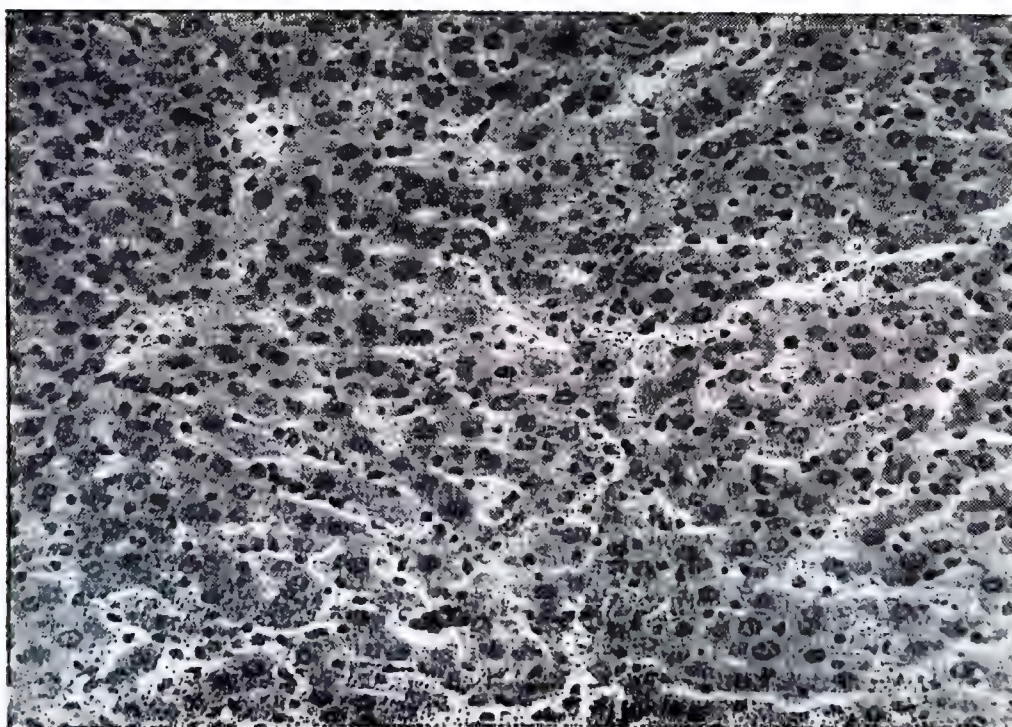


Fig. 14. — Lot a (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

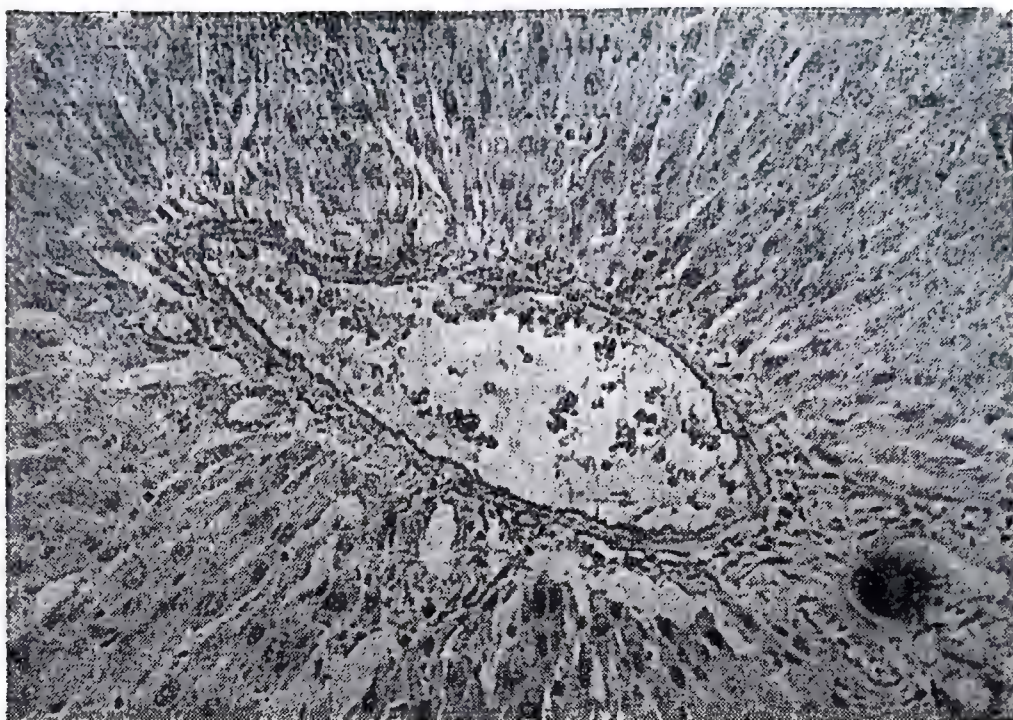


Fig. 15. — Lot a (3 luni). Ficat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

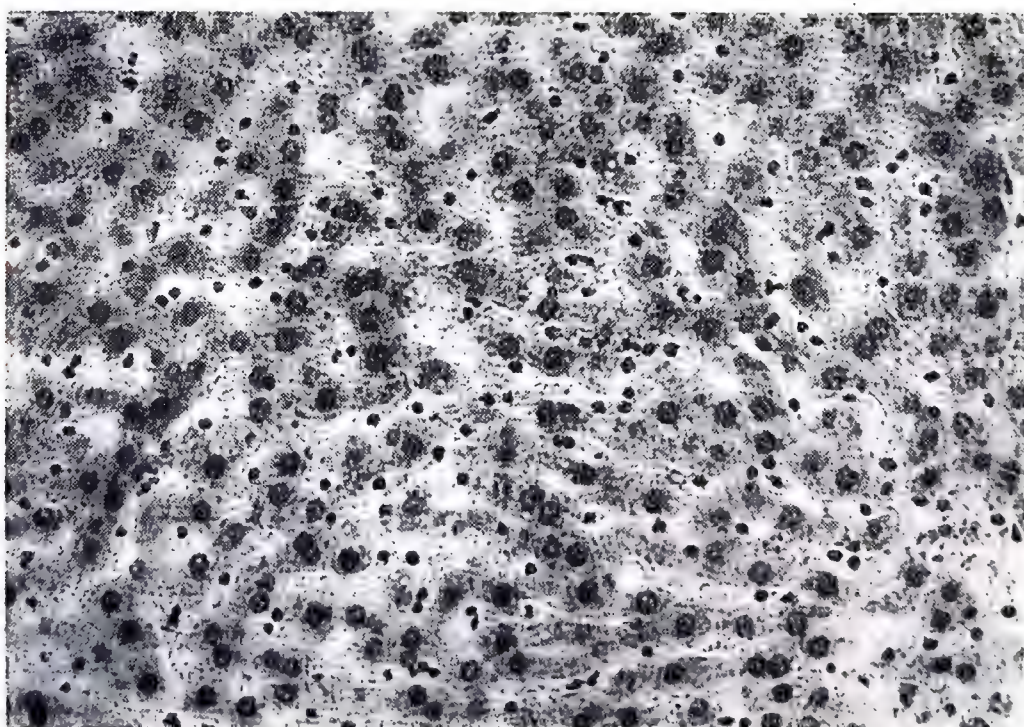


Fig. 16. — Lot a (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

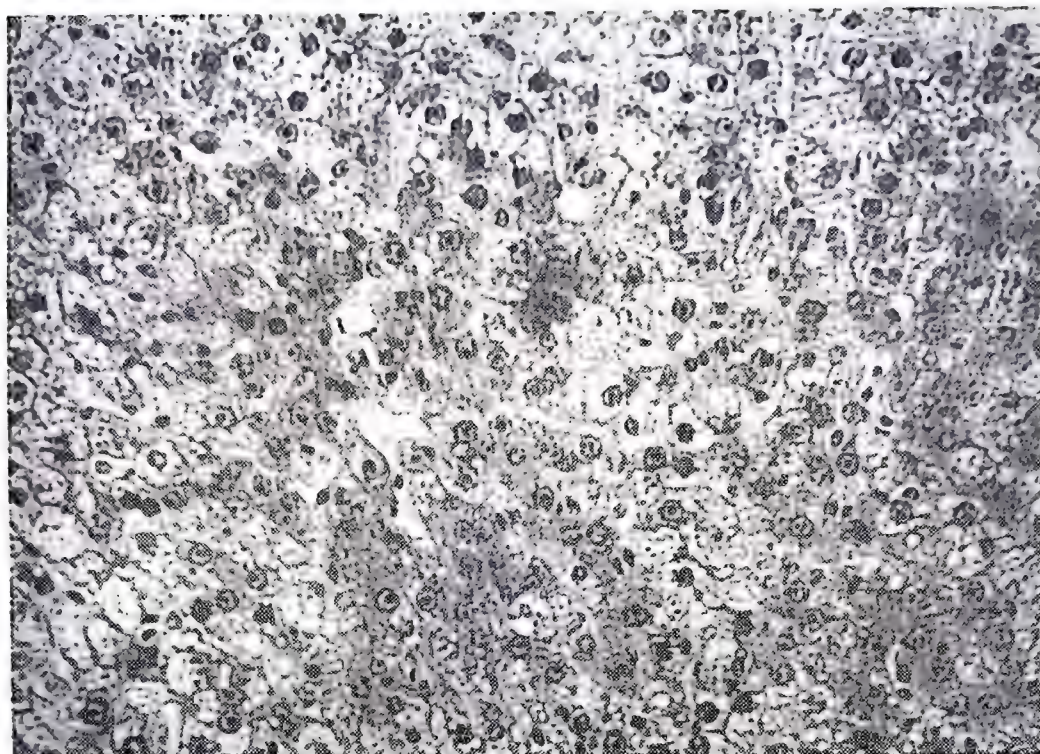


Fig. 17. — Lot a (6 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 18. — Lot a (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

4 luni. În aceste cazuri, elasticul alveolar apare distrus, în timp ce elasticul vascular se prezintă cvasi-normal conformat (fig. 18). L

La animalele sacrificate la 6 luni se constată dispariția elasticului alveolar și liza marcată a elasticului vascular. Populația celulară din septuri și din jurul arteriolelor este constituită din elemente bazale cu nucleul puțin colorat, deci corespunzând tipului histiocitar. În bronhiole, epiteliul tinde la descuamare. Unele alveole sînt foarte mult dilatate, corespunzînd unui emfizem marcat (fig. 19). În ce privește fibra musculară striată, la animalele sacrificate la 3 luni, apar leziuni caracterizate prin omogenizarea structurilor și degenerescență granulară (fig. 20). La animalele sacrificate la 4 luni se observă o proliferare fibroasă intensă printre fasciculele musculare degenerate, și existența unor procese de descuamare ale intimei arteriolare însoțite de infiltrate de tip histiocitar situate îndeosebi în zona periadventicială (fig. 21). La animalele sacrificate la 6 luni modificările degenerative și îndeosebi cele arteriolare prezintă un aspect de gravitate sporită (fig. 22).

Colorațiile pentru elastic arată o diminuare și fragmentare marcată a acestuia încă de la patru luni (fig. 23) pentru ca la 6 luni să dispară total.

Leziunile intestinale sînt minime și apar într-un stadiu tardiv, doar la lotul sacrificat la 6 luni. Ele se caracterizează prin fibroza submucoasei însoțită de o abundență marcată de elemente fibroblastice. Lumenul glandular conține detritus descuamativ, în același timp lipsind infiltratele inflamatorii (fig. 24). Leziunile renale apar de asemenea numai la lotul sacrificat la 6 luni și se caracterizează prin ușoară descuamare accentuată prin dilatarea tubilor. Nu se văd infiltrate histiocitare și nici procese hiperemice (fig. 25). Colorația Van Gieson indică pe alocuri sporirea cantitativă a substanței colagene.

La nivelul aortei, tot în stadiile tardive, se constată o ușoară fragmentare și lipsa de paralelism a lamelelor elastice.

b) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP PORFIRIC

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani, cărora li s-a administrat zilnic în alimentație hexaclorbenzen în doză de 0,2 g/kilocorp, timp de 30 de zile. Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp, folosindu-se aceeași metodologie de cercetare ca și în cazul realizării conjunctivozei de tip sclerodermic.

În plus, evoluția stării morbide a fost urmărită și prin expunerea animalelor din 7 în 7 zile, la razele ultraviolete emise de lampa Wood, urmărindu-se apariția fluorescenței la nivelul dinților.

În acest caz, leziunile devin evidente la nivelul tegumentului abia la 4 luni. Colorația H.E. în acest stadiu indică ușoară atrofie a epidermului, fără modificări ale dermului papilar, iar fanerele prezintă o dezvoltare în limite normale. Pe alocuri, se constată condensări ale fibrelor conjunctive (fig. 26). Colorația pentru elastic indică o afectare marcată, relevîndu-se distrucția destul de evidentă a rețelei subpapilare însoțită și de o diminuare cantitativă a fibrelor elastice (fig. 27). De asemenea și în dermul profund, se constată fragmentarea fibrelor elastice din jurul bulbilor piloși și din vecinătatea glandelor sudoripare (fig. 28). La animalele decedate la interval de 5 luni, apar densificări ale structurii cola-



Fig. 19. — Lot a (6 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 20. — Lot a (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

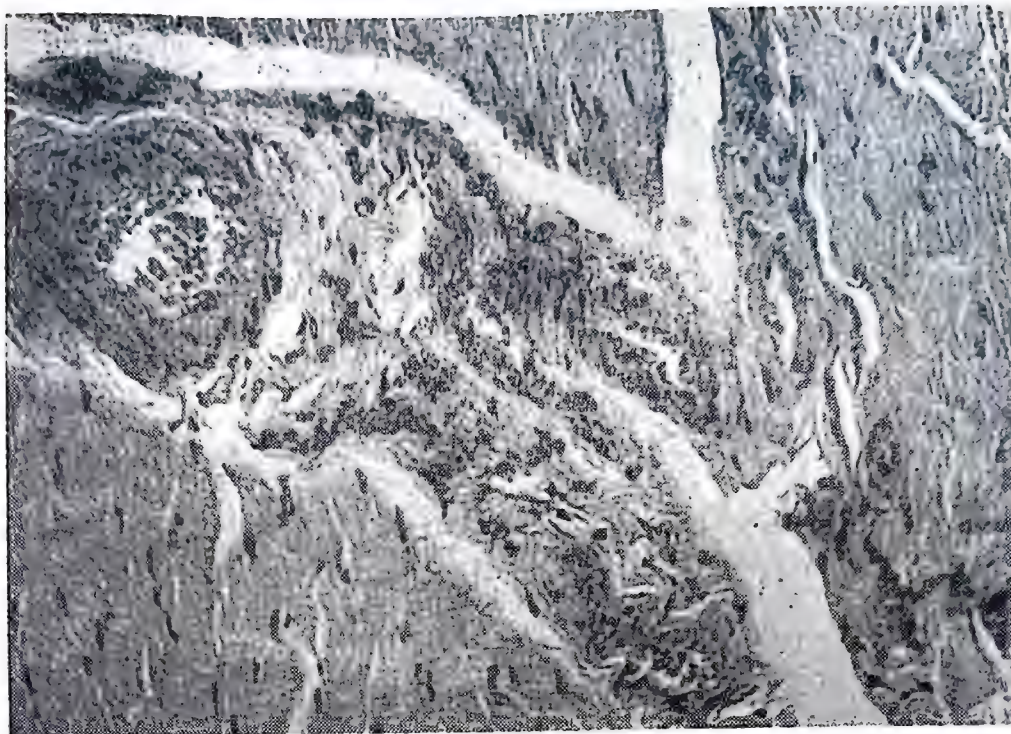


Fig. 21. — Lot a (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni. Explicația în text. 10×20.



Fig. 22. — Lot a (6 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.



Fig. 23. — Lot a (4 luni). Mușchi striat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

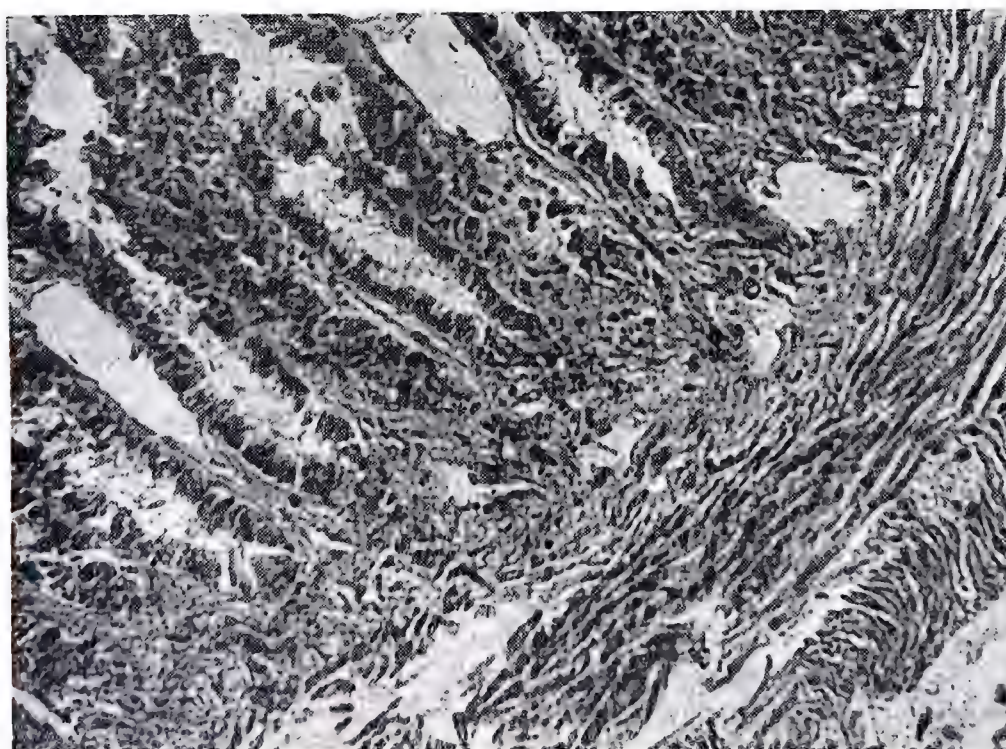


Fig. 24. — Lot a (6 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

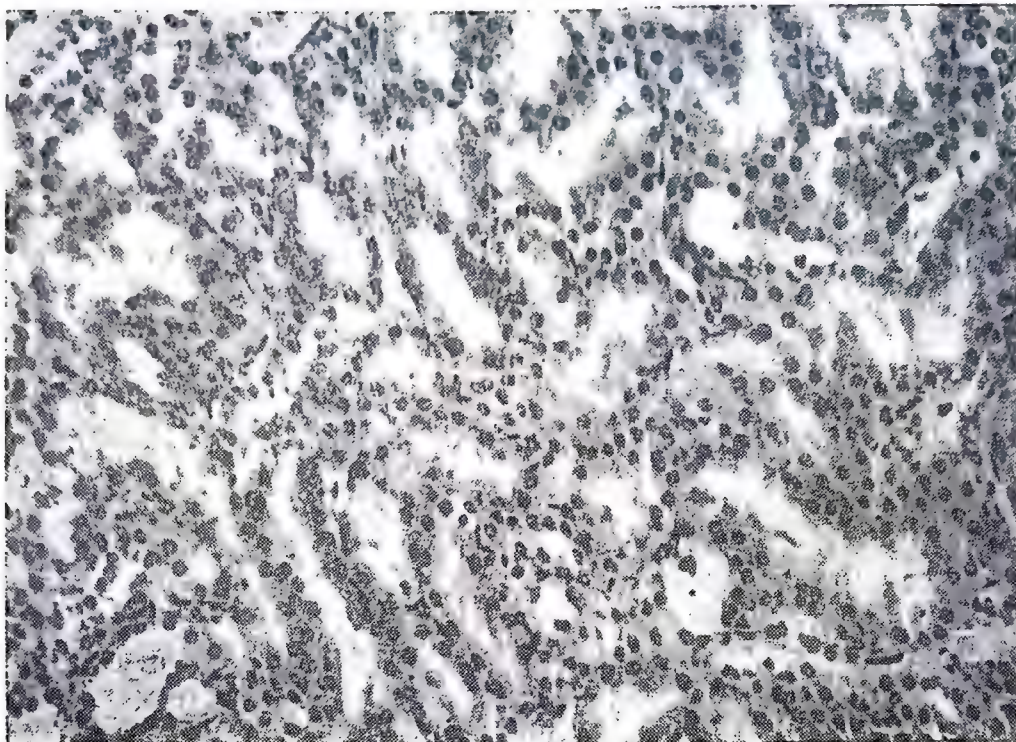


Fig. 25. — Lot a (6 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, Explicația în text.

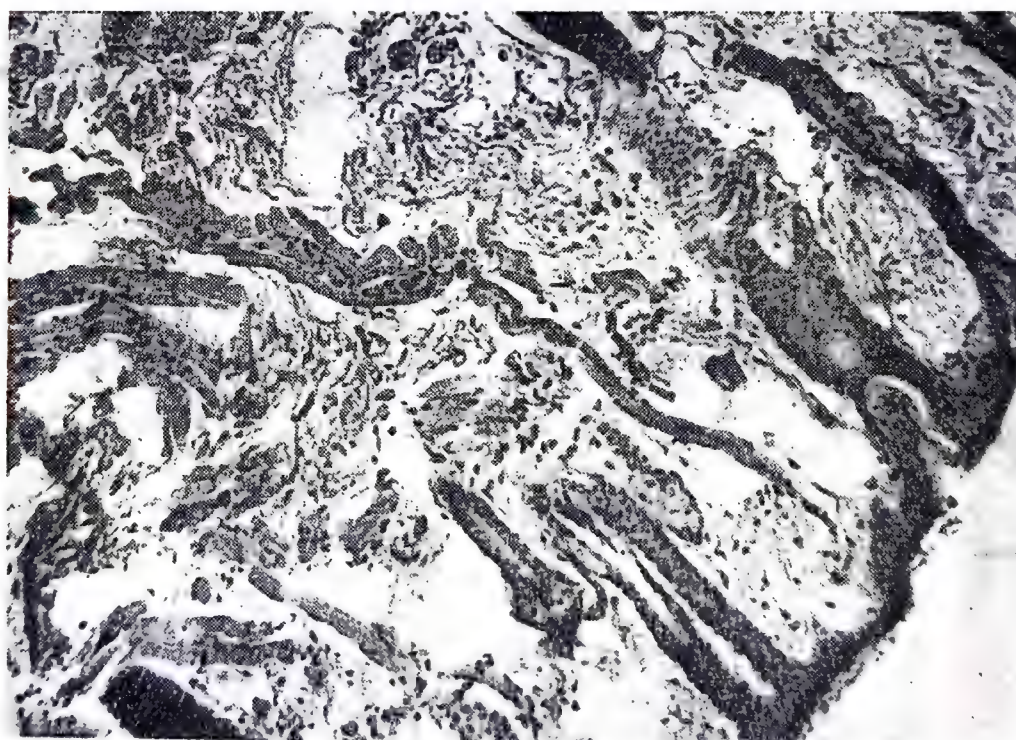


Fig. 26. — Lot b (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

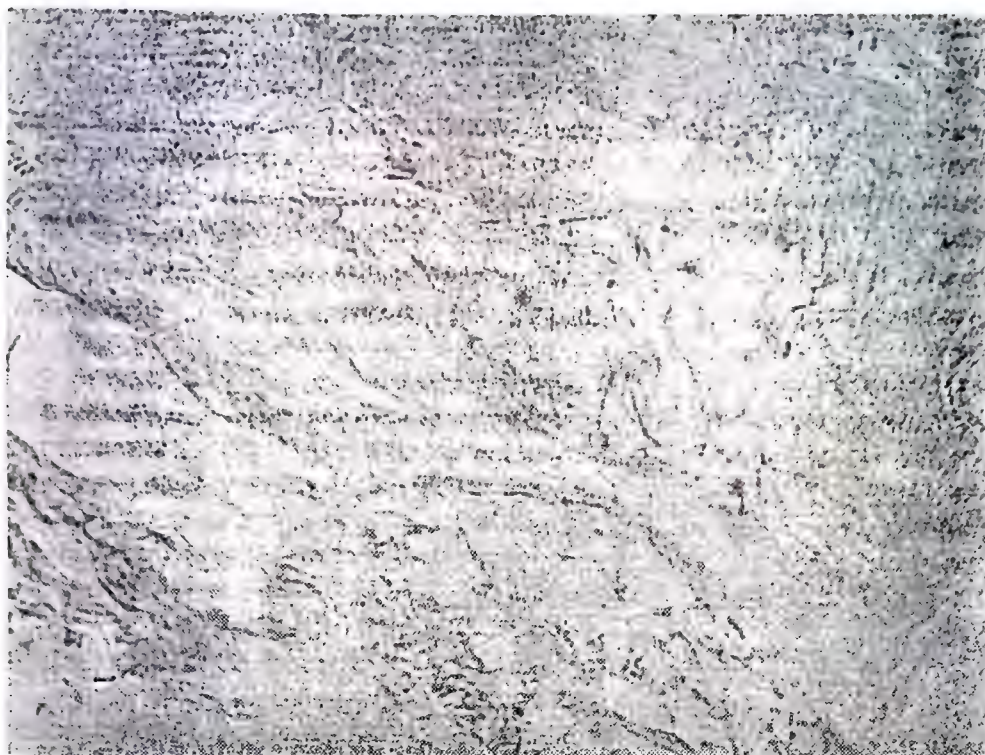


Fig. 27. — Lot b (4 luni). Colorație orceină, secțiune 5 microni. 10×10. Explicația în text.



Fig. 28. — Lot b (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

gene în dermul superficial și profund. Se constată de asemenea diminuarea anexelor și leziuni degenerative ale fibrelor musculare din dermul profund și hipoderm (fig. 29). În dermul profund și hipoderm se constată procese de endotelită arteriolară cu păstrarea PAS-pozitivității la acest nivel și existența unui număr crescut de poliblaste în interstițiu (fig. 30). Colorația pentru elastic, în dermul profund, arată dispariția aproape totală a acestor structuri fibrilare, pe alocuri rămânând doar unele structuri elastice mult îngroșate și disociate se pare de edemul existent (fig. 31).

Colorația V. G. arată diminuarea fuxinofiliei fibrelor colagene însoțită de procese de condensare și existența de infiltrate limfoplasmocitare în dermul mijlociu, odată cu dispariția totală a anexelor (fig. 32). Colorația Gomory arată la același interval de timp diminuarea marcată a argintofiliei fibrilare însoțită de destrucția masivă a rețelei subpapilare disociată de edem. În ce privește dinamica mucopolizaharidelor remarcăm următoarele: la animalele sacrificate la 4 luni, se observă o diminuare globală a materialului PAS-pozitiv, atât în dermul superficial cât și în dermul profund, însoțită de un exces de material fibrocolagen de aspect fin granular (fig. 33).

Elementele vasculare, prezintă procese incipiente de omogenizare a tunicilor cu păstrarea PAS-pozitivității. La animalele care au decedat la 5 luni, se constată accentuarea fenomenelor mai sus descrise și de diminuarea marcată a PAS-pozitivității din pereții arteriolari.

În ce privește leziunile hepatice și corelațiile dintre elementele fibrilare elastico-colagene și celulele epiteliale, remarcăm următoarele: în cazul sclerodermiei de tip porfiritic, afectarea hepatică apare extrem de precoce. La animalele sacrificate la 2 luni se constată că arhitectura trabeculară este accentuată din cauza unor acumulări intracapilare de elemente limfoide și de celule stelate hipertrofiate. Se constată elemente inflamatorii în jurul venei centrolobulare. Epiteliile sînt deseori vacuolizate pînă la aspectul spumos. Apar nucleii bigeminați (fig. 34). Elastica venei centrolobulare apare fragmentată. Ectazia venei centrolobulare și a capilarelor pericentrolobulare, este relativ intensă iar celulele stelate par să acumuleze uneori material fin granular precum și macrofage, produse de descumare sau poliblaste. Nucleii hepatocitari uneori sînt veziculoși și apar vacuoliizați, iar cantitatea lor de cromatină este inegală (fig. 35). La animalele sacrificate la 3 luni, se constată că aspectul vezicular, vacuolizat, al hepatocitelor apare deosebit de intens în partea mijlocie și centrală a lobulilor. Cariopicnoza și uneori citopicnoza hepatocitară apar sporite ca și nucleii bigeminați. Se constată prezența unui infiltrat limfopoliblastic în spațiile portale cât și prezența de focare necrotice și noduli intrasinusali (fig. 36). Impregnarea argentică relevă fragmentarea rețelei reticulice care pe alocuri apare îngroșată îndeosebi în jurul hepatocitelor tumefiate (fig. 37).

Remarcăm existența unui paralelism între gravitatea lezării hepatice celulare și afectarea rețelei reticulice care, după părerea noastră bazată pe aspectele microscopice decelate, ar părea să aibă un rol de protecție față de traveele hepatocitare pe care le limitează. La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile hepatice sînt și mai grave, caracterizate prin numeroase celule spumoase încărcate cu grăsimi, acest aspect fiind asociat cu numeroase cariopicnoze și chiar necroze eozinofile (fig. 38).



Fig. 29. — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

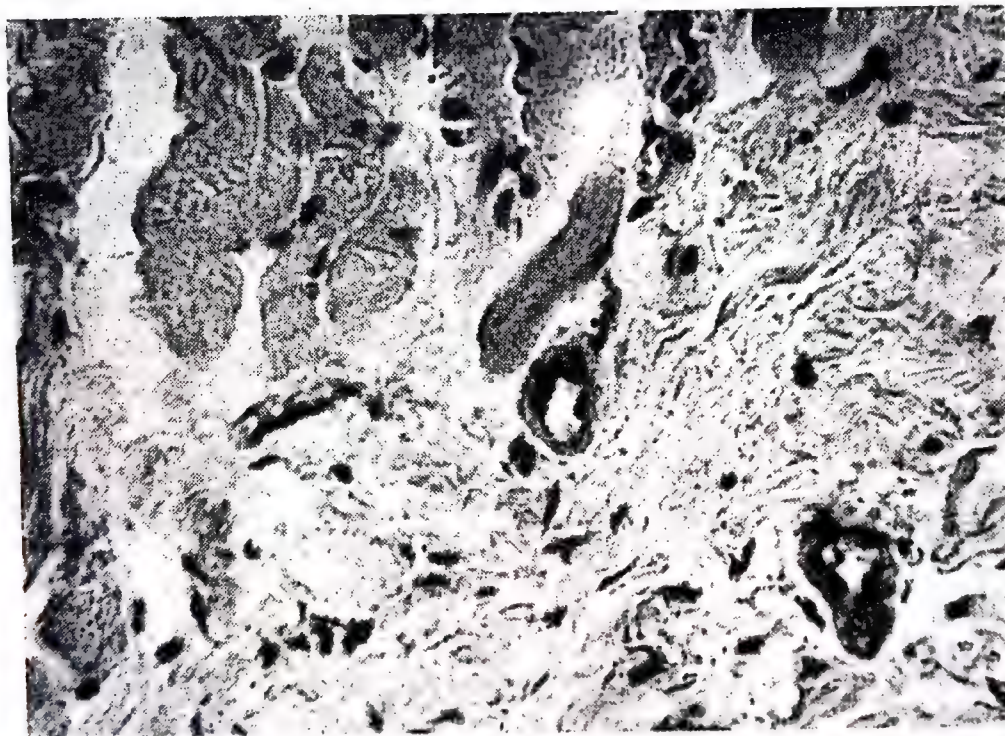


Fig. 30. — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

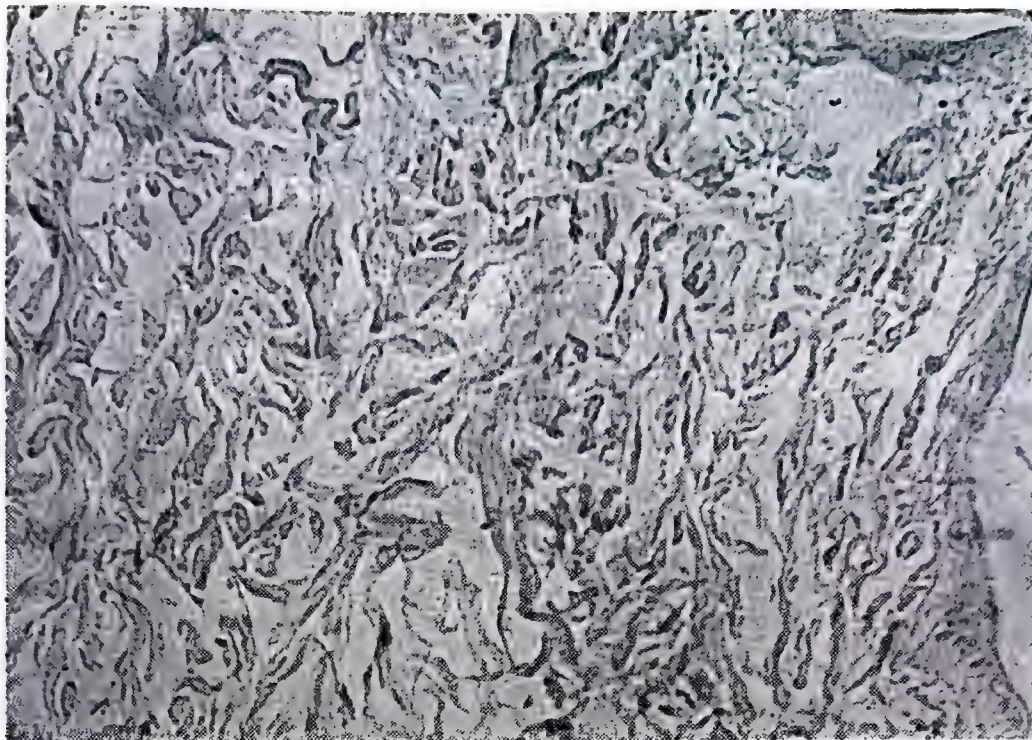


Fig. 31. — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

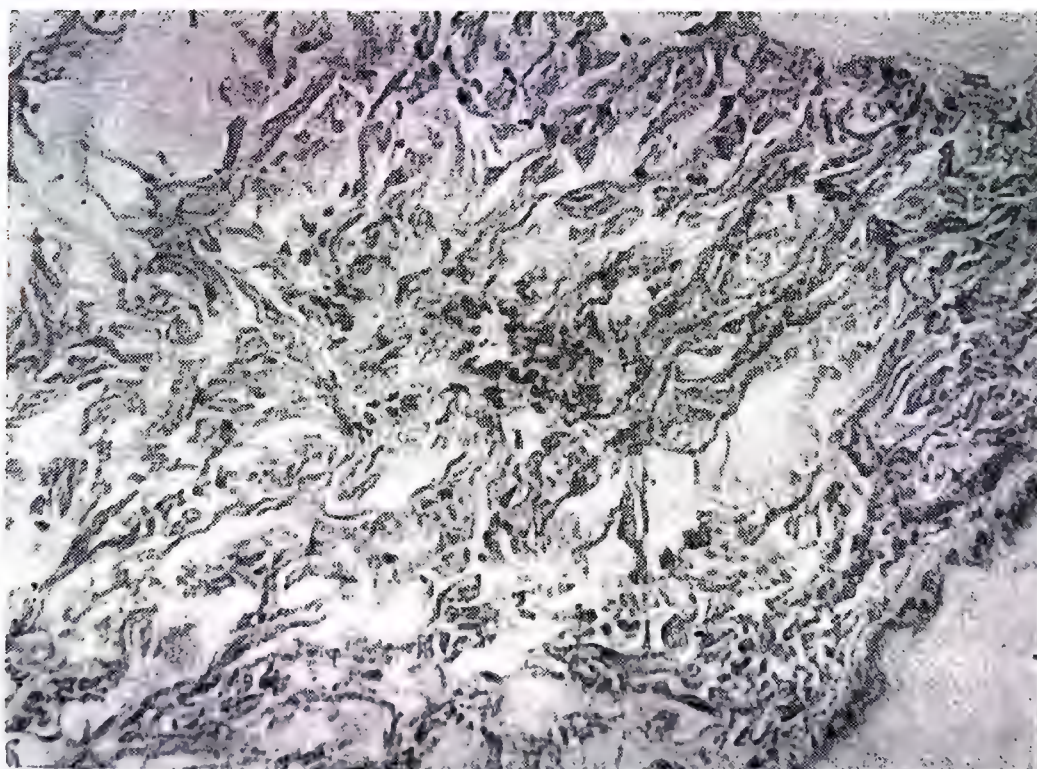


Fig. 32. — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 33. — Lot (4 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

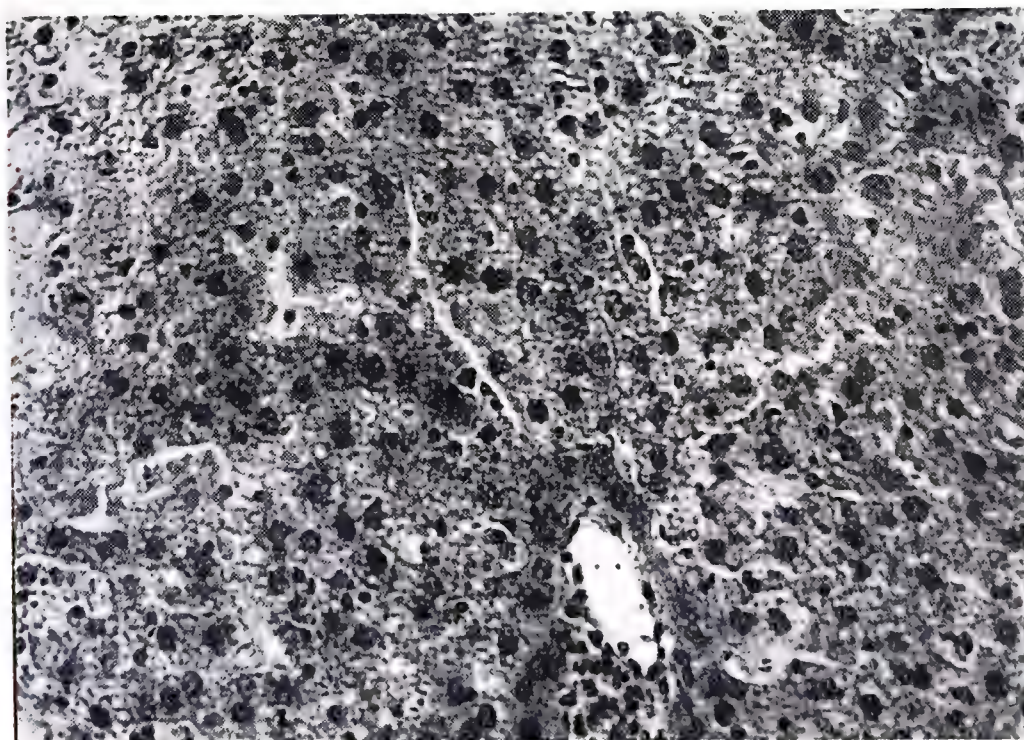


Fig. 34. — Lot b (2 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 35. — Lot b (2 luni). Ficat. Colorație orceină, 10×10, secțiune 5 microni. Explicația în text.



Fig. 36. — Lot b (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

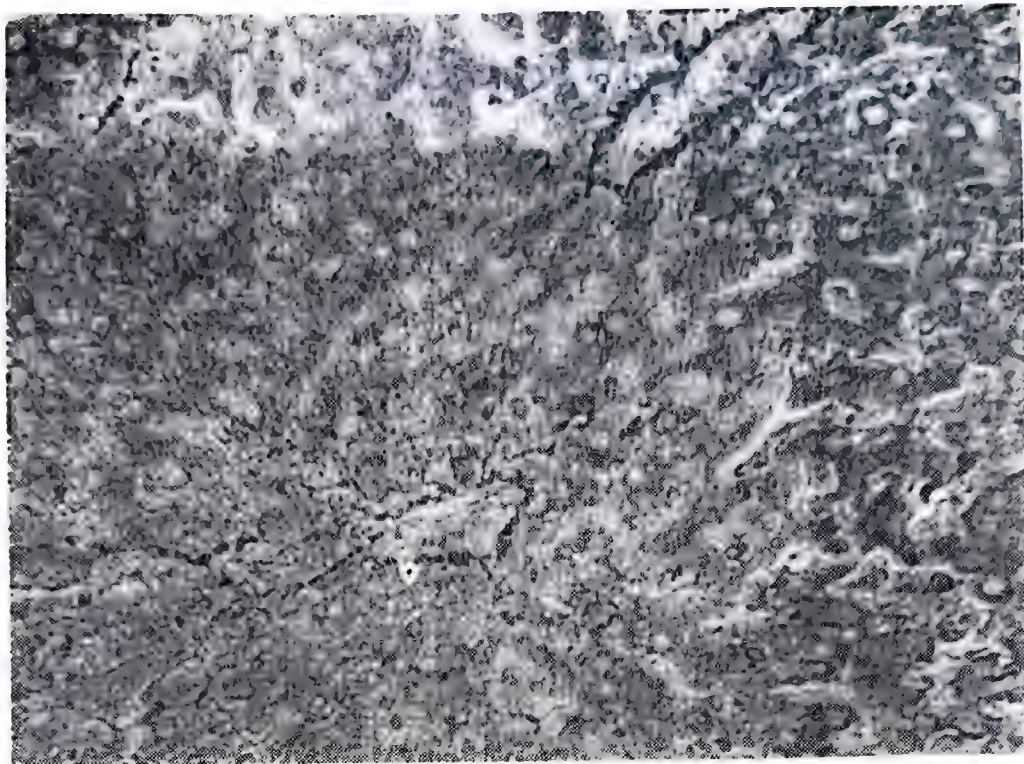


Fig. 37. — Lot b (3 luni). Ficat. Colorație Gomori, 10×10, secțiune 5 microni. Explicația în text.



Fig. 38. — Lot b (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

Colorațiile pentru mucopolizaharide relevă faptul că la nivelul ficatului aceste componente își păstrează atât dispoziția spațial topografică cât și proporția cantitativă pînă în stadiile tardive lezionale, fapt ce indică o rezistență sporită a acestor compuși comparativ cu cei similari de la nivelul tegumentelor.

În plămînt, structurile elastice apar interesate lezional începînd de la 3 luni, fiind îndeosebi afectat elasticul alveolar, deși într-o proporție mai scăzută decît în cazul lotului precedent (fig. 39), pentru ca la animalele sacrificate la 4 luni, structurile elastice pulmonare alveolare și vasculare să apară complet distruse (fig. 40), iar la animalele decedate după 5 luni, elasticul să fie total compromis la nivelul plămîntului. Leziunile musculare apar la animalele sacrificate la 3 luni, și se caracterizează printr-un început de omogenizare a striatiilor, diminuarea nucleilor și edem interstițial (fig. 41). La animalele sacrificate la 4 luni, se constată procese de endotelită a arteriolelor intramusculare însoțite de omogenizarea fibrelor și degenerescență granulară (fig. 42) și disocierea fasciculelor fibrilare musculare de către proliferări conjunctive (fig. 43). Elasticul la nivelul musculaturii striate, apare distrus aproape total, chiar la loturile sacrificate la interval de 3 luni.

La aceste loturi, apar evidente încă de la 3 luni și leziunile miocardice. Ele se caracterizează prin hiperplazia epicardului, cu existența de infiltrate plasmocitare, și modificări distrofice simple (fig. 44). De asemenea, se constată procese marcate de endotelită arteriolară (fig. 45). Elasticul, la nivelul miocardului începe să prezinte fragmentări și diminuări globale la loturile de animale sacrificate la 4 luni, gravitatea lezării elasticului fiind comparabil mai mică, comparativ cu cea a structurilor musculare propriu-zise. Mucopolizaharidele își păstrează atât proporția cantitativă cât și dispoziția spațial topografică la nivelul miocardului. La nivelul intestinului, se constată în submucoasă existența unui proces de fibroză incipientă și a unor infiltrate limfoplasmo-citare (fig. 46). La nivelul rinichiului nu se constată leziuni semnificative, evidențiindu-se doar la animalele care au decedat la 5 luni, leziuni de nefroză, de ordinul I. Aorta de asemenea nu prezintă decît disocieri ale lamelor elastice la animalele care au decedat după perioada de 4 luni.

Menționăm de asemenea, că s-a constatat fluorescență la nivelul fanerelor și a dinților prin examinare cu lampa Wood, începînd cam din a 40-a zi de la administrarea substanței toxice.

c) ASOCIEREA CONJUNCTIVŢOZEI DE TIP SCLERODERMIC CU CEA DE TIP PORFIRIC

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani cărora li s-a administrat concomitent după schemele mai sus menționate atât beta-amino-propio-nitril cât și hexaclorbenzenul, avîndu-se în vedere că în clinică se întîlnesc asociații morbide de tipul porfiric-sclerodermic (77). Sacrificarea și prelucrarea histologică s-au efectuat la fel ca și în cazul loturilor precedente. Menționăm faptul că maximum de supraviețuire a animalelor a fost de 4—5 luni.



Fig. 39. — Lot b (3 luni). Plămin. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 40. — Lot b (4 luni), Plămin. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 41. — Lot b (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

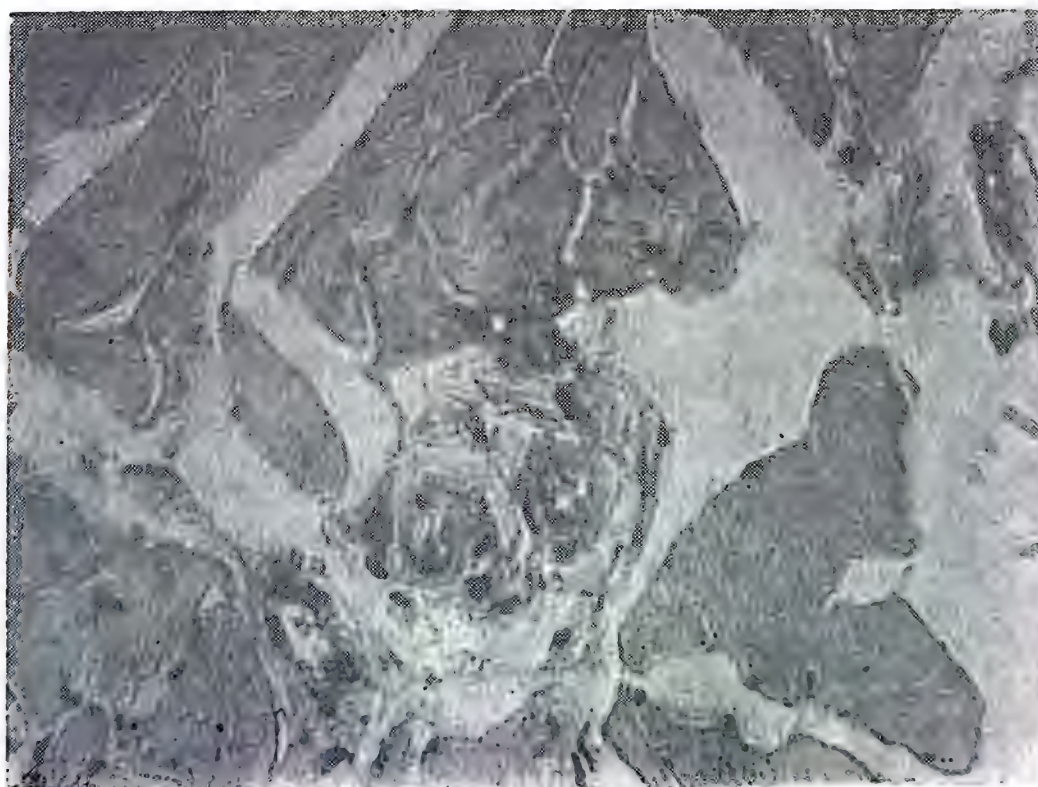


Fig. 42. — Lot b (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

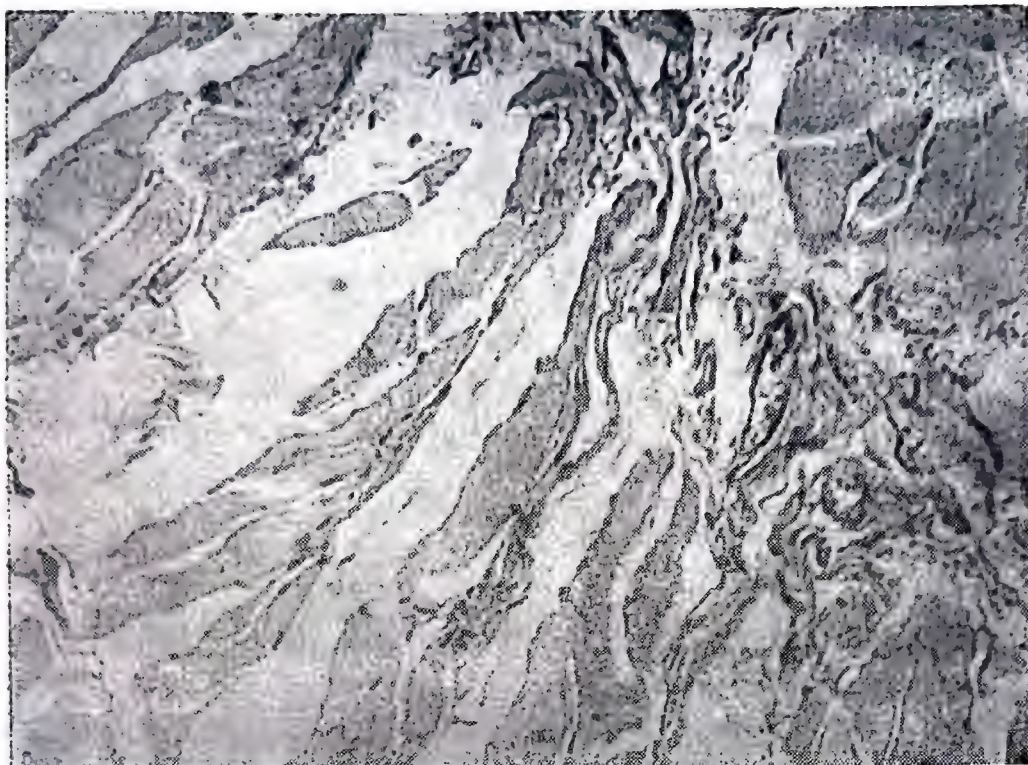


Fig. 43. — Lot b (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 44. — Lot b (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

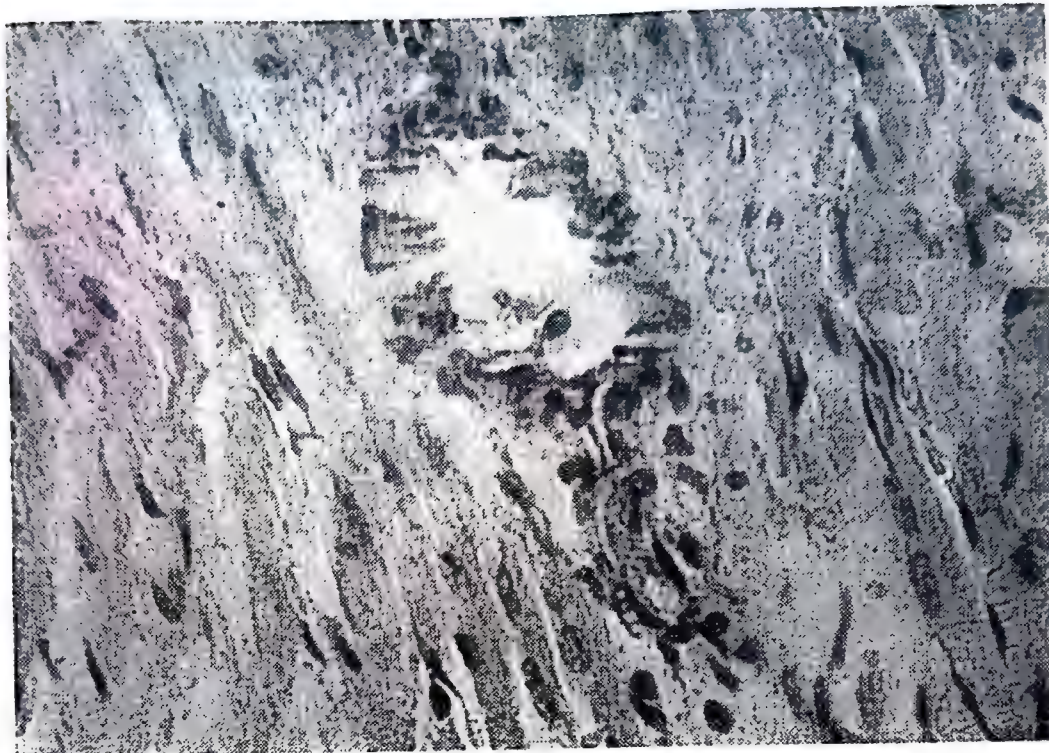


Fig. 45. — Lot b (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

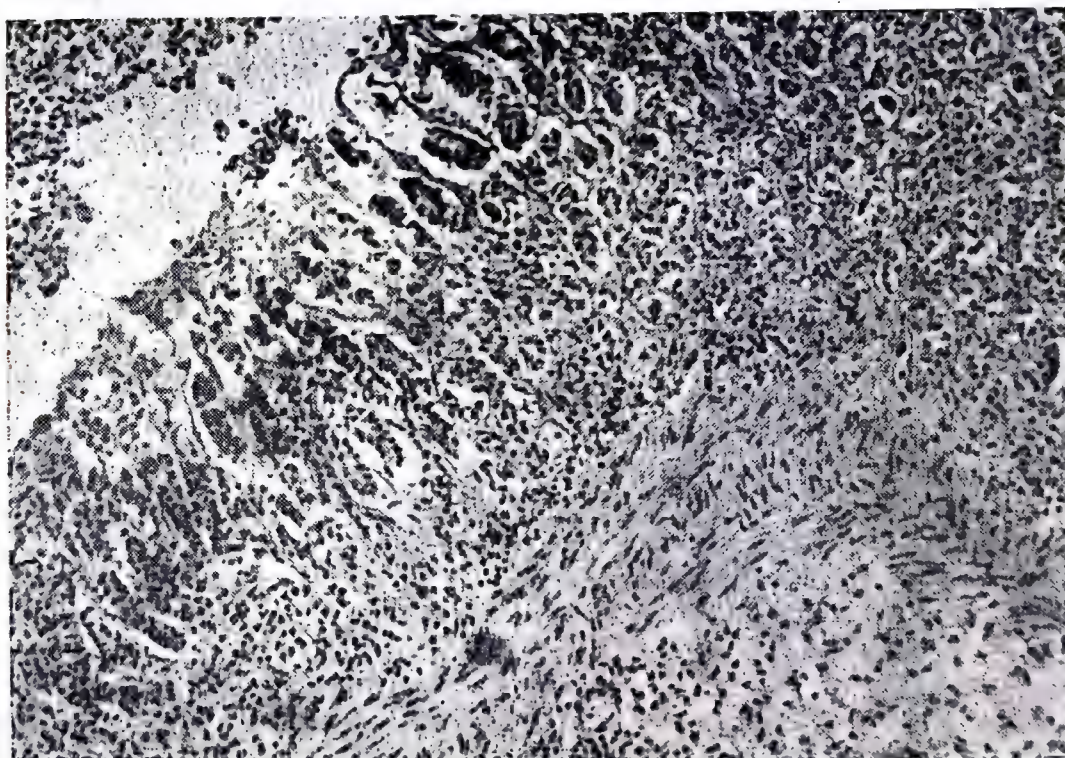


Fig. 46. — Lot b (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

S-au obținut următoarele rezultate :

În tegument, colorația H.E. evidențiază la animalele sacrificate la 2 luni, atrofia moderată a epidermului, diminuarea anexelor, ușoara condensare a fibrelor colagene, atât în dermul superficial cât și în cel profund, iar în hipoderm existența unui exces de elemente limfoblastice (fig. 47). Se constată de asemenea persistența în dermul profund a unui edem interstițial și a unor procese descuamative la nivelul intimei arteriolare (fig. 48). La animalele sacrificate la 3 luni, leziunile tegumentare sînt de o mare gravitate. Epidermul este atrofic, dispar anexele, se remarcă un exces de fibre colagene condensate, pînă la apropierea stratului bazo-celular, și prezența de numeroase infiltrate limfopoliblastice (fig. 49). La nivelul dermului profund și hipodermului se constată modificări importante degenerative ale fibrelor musculare. Astfel apar omogenizarea striatiilor, zone de vacuolizare și prezența de numeroase elemente poliblastice, printre fibrele musculare. De asemenea, hipodermul apare fibrozat, iar arteriolele de la acel nivel evidențiază procese nete de alveolită (fig. 50). Colorația Gomori arată la lotul de animale sacrificate la 3 luni, collagenizarea fibrelor reticuline, cu scăderea argentofiliei și prezența unui grad moderat de edem, în dermul superficial și profund (fig. 51). Colorația pentru fibrele elastice, evidențiază la animalele sacrificate la 2 luni, scăderea marcată a elasticului și fragmentarea sa (fig. 52), pentru ca la animalele sacrificate la 3 luni, elasticul să fie complet dispărut. La animalele sacrificate la 4 luni (menționăm că din acest lot majoritatea au decedat la 4 luni, cîteva supraviețuind doar pînă la 5 luni), se constată prin colorația V. G., condensarea masivă în placarde a fibrelor colagene din derm și hipoderm cu atrofia epidermului și dispariția anexelor (figura 53). Fibrele reticulare apar total collagenizate. În ce privește dinamica dispoziției mucopolizaharidelor, remarcăm începînd de la animalele sacrificate la 2 luni o diminuare a acestora, cu excepția celor existente la nivelul pereților arteriolari și care dispar ultimele, fapt evidențiable la loturile de animale sacrificate la 4 luni.

Referitor la dinamica lezională hepatică se remarcă : la animalele sacrificate la 2 luni constatăm arhitectura trabeculară accentuată de stază, anizocariocromie și anizocarie relativ marcate, iar celulele Kupfer net hipertrofiate (fig. 54). Colorația pentru elastic evidențiază diminuarea acestei rețele și fragmentarea ei îndeosebi la nivelul venelor pericentrolobulare (fig. 55). Mucopolizaharidele la aceste loturi apar foarte puțin diminuate cantitativ, iar dispoziția lor spațial topografică se menține în limite aproximativ normale. La animalele sacrificate la 3 luni, apar în ficat capilare mult dilatate conținînd numeroase resturi nucleare provenind probabil din limfoblaste ca și din celulele stelate descuamate, precum și abundentă steatoză. Veziculele grase sînt relativ numeroase în asocieră cu aspectul spumos al altor hepatocite. Apar teritorii hepatocelulare pe cale de necroză cu dezorganizarea structurii trabeculare și dispariția nucleilor. În alte teritorii steatoza cu picătură mică, rotundă, apare frecvent, în asocieră cu necroza manifestată prin absența colorației pentru nucleii. Există relativ rari nucleii bigeminați (fig. 56). Colorațiile pentru fibrele de reticulină, arată fragmentarea în grad redus a acestei

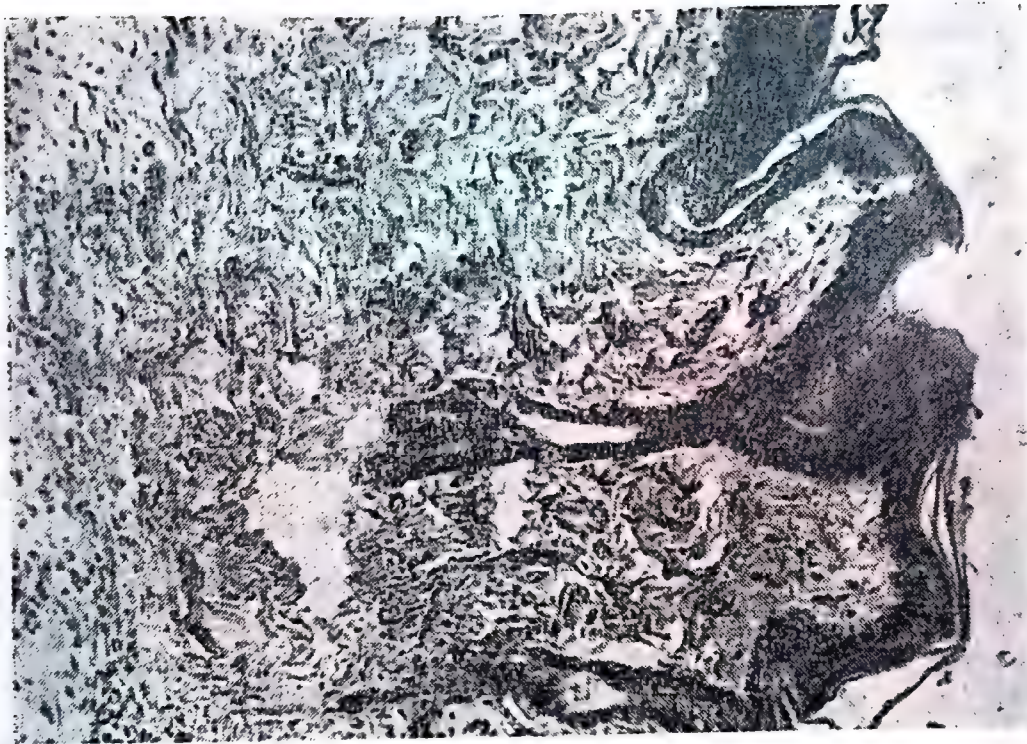


Fig. 47. — Lot c (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

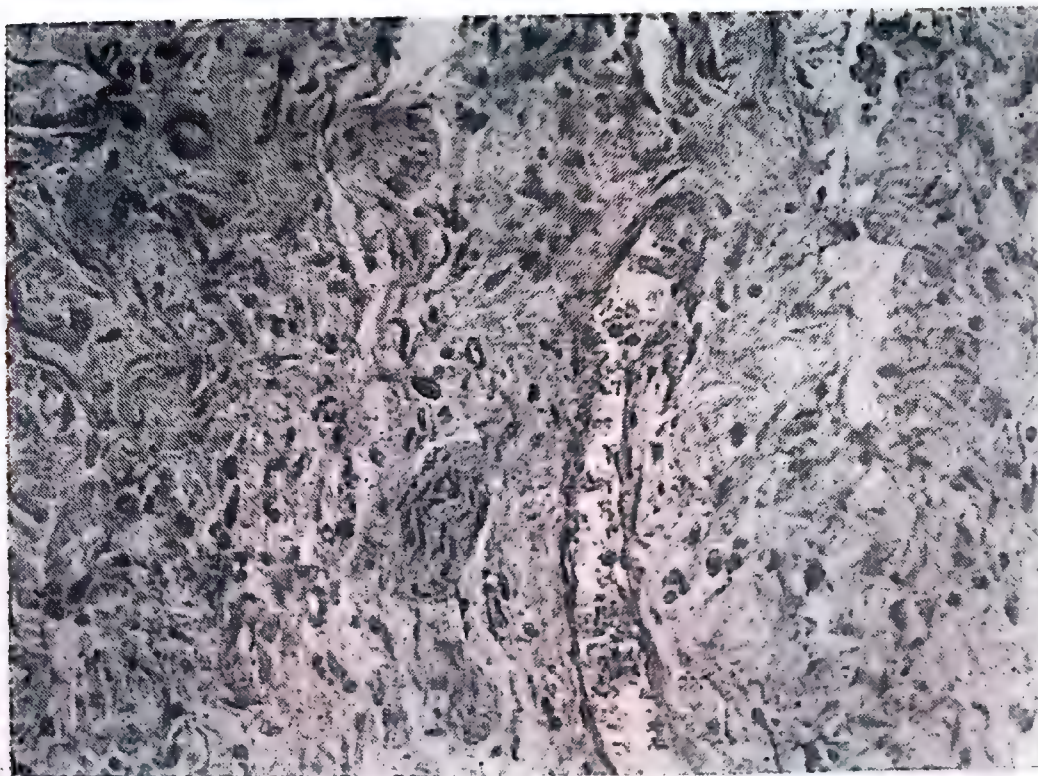


Fig. 48. — Lot c (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

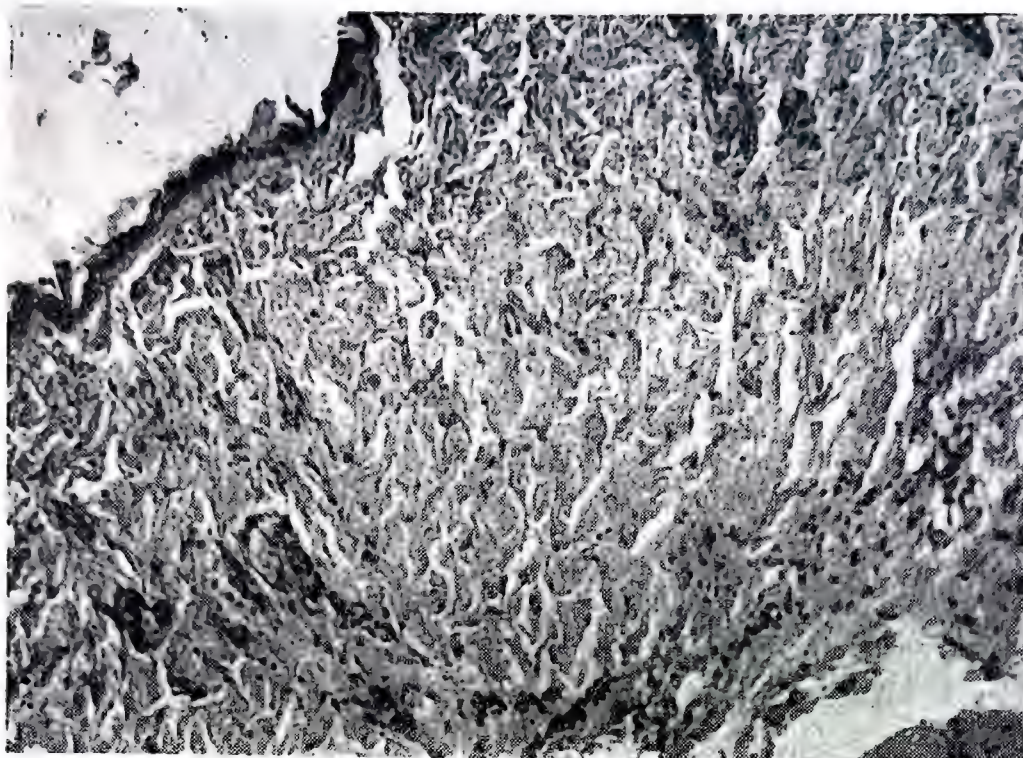


Fig. 49. — Lot c (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

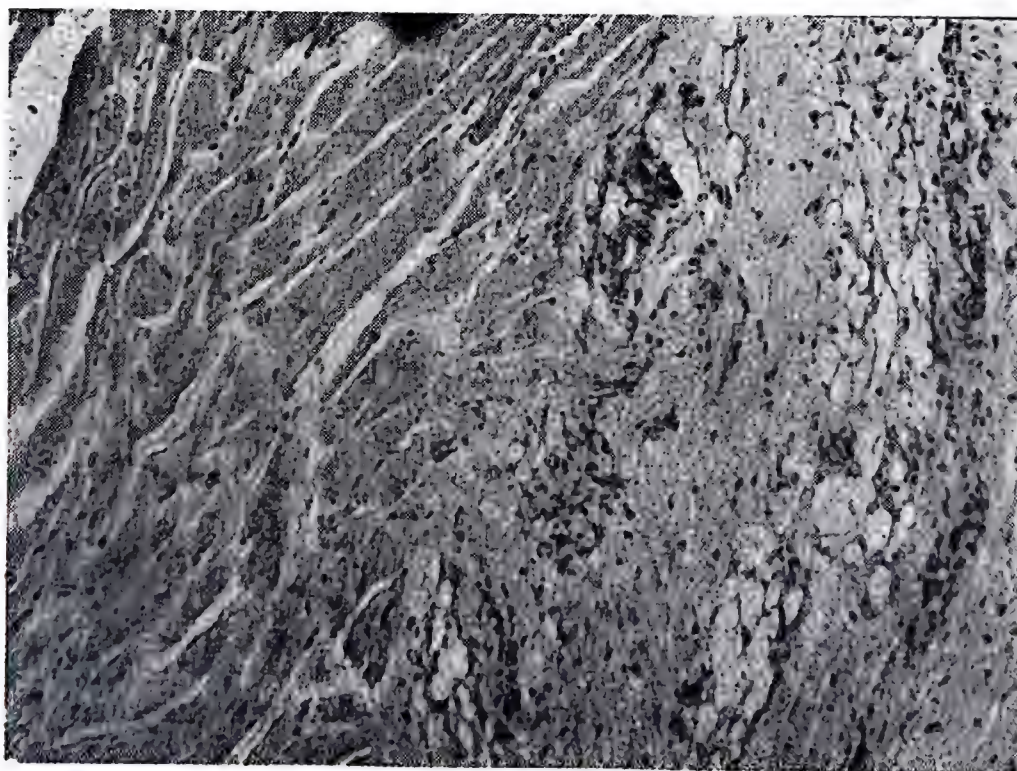


Fig. 50. — Lot c (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

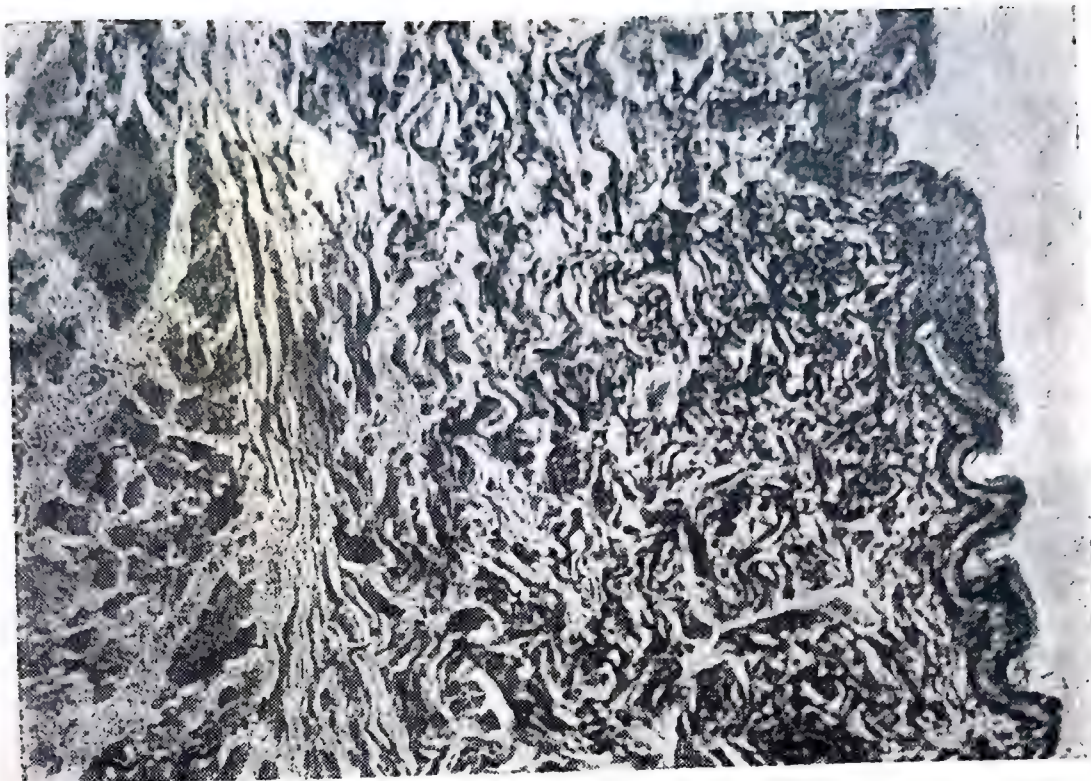


Fig. 51. — Lot c (3 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.



Fig. 52. — Lot c (2 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni 10×10 . Explicația în text.

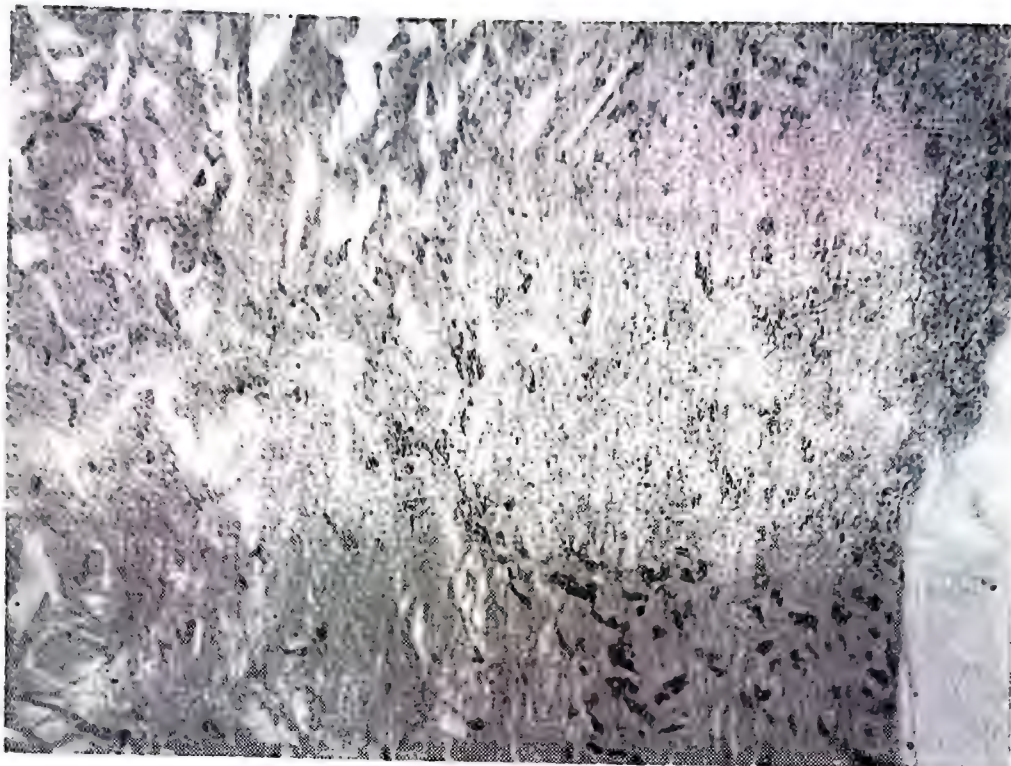


Fig. 53. — Lot c (4 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

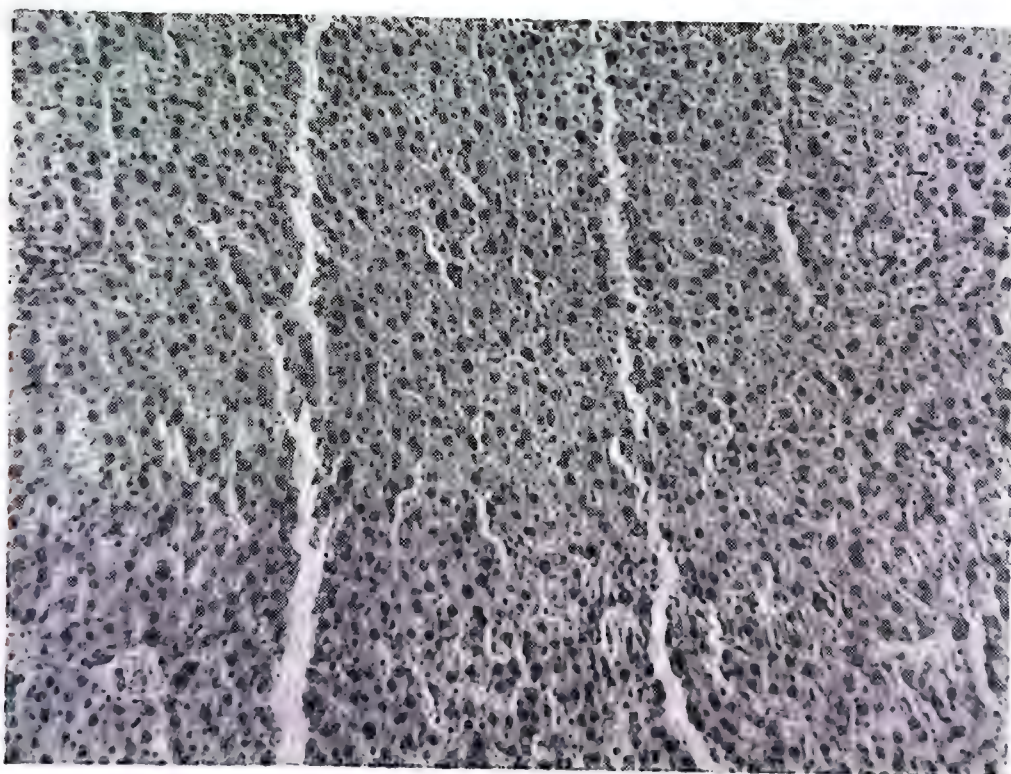


Fig. 54. — Lot c (2 luni). Ficat. Colorația H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

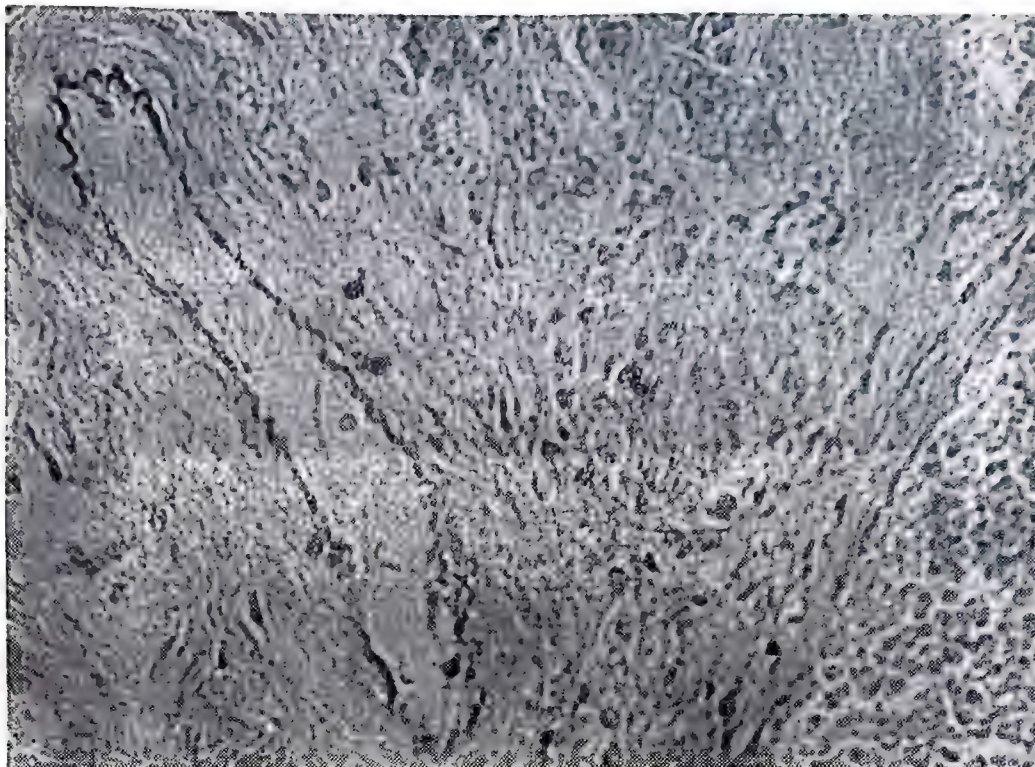


Fig. 55. — Lot c. (2 luni). Ficat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

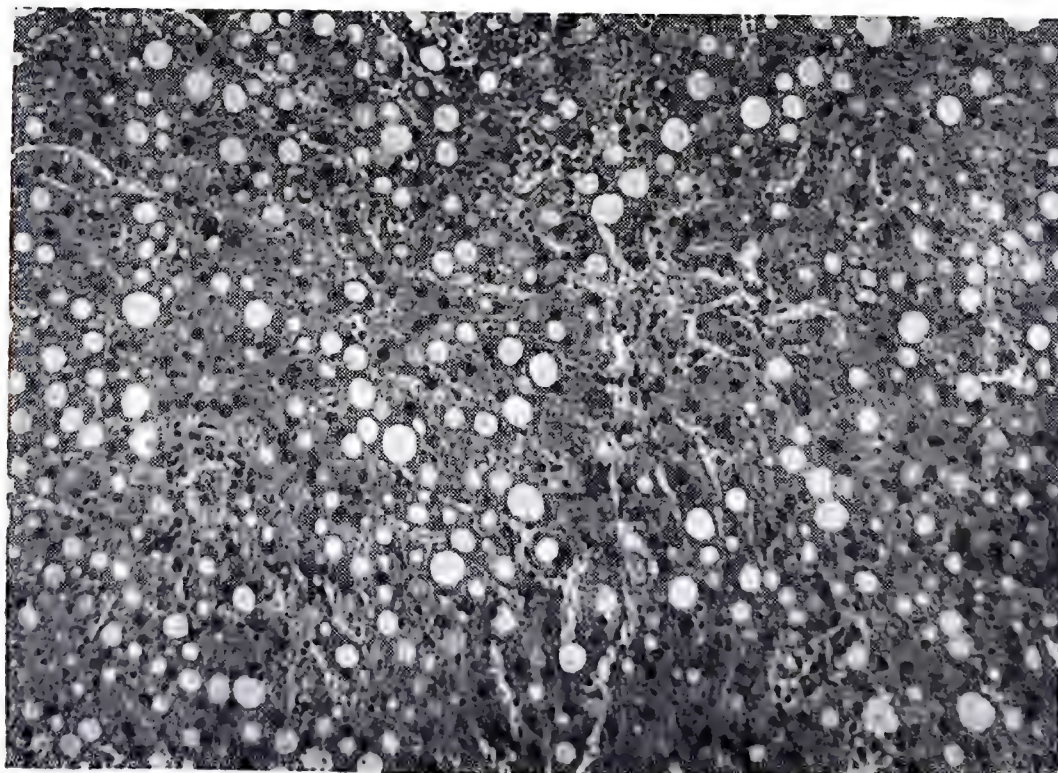


Fig. 56. — Lot c (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiunea 5 microni, 10×10. Explicația în text.

rețele. Colorația V. G. nu indică o abundență de colagen la acest nivel.

La animalele sacrificate la 4 luni sau decedate, leziunile hepatice sînt de gravitate extremă. Se constată necroză cu dezorganizare trabeculară și cu exces de detritus nuclear în capilare, mai ales înspre teritoriul pericentrolobular. În teritoriul necrotic persistă doar elemente cariopicnotice. Aspectul general este de ficat introvertit Lunge (fig. 57). Colorația Gomori arată fragmentarea masivă și distrucția totală a arhitectonicii rețelei reticuline în ficatul animalelor sacrificate sau decedate la 4 luni (fig. 58). Se constată deci, același paralelism între distrucția rețelei reticuline și elastice și leziunile epiteliale hepatice. În ce privește mucopolizaharidele, în această etapă lezională avansată constatăm diminuarea lor marcată sub aspect cantitativ. La nivelul plămînului, la animalele sacrificate la 2 luni, se constată compromiterea totală a elasticului alveolar, și păstrarea pe alocuri a celui vascular (fig. 59). Alveolele apar pline cu elemente descuamate, venele sînt ectaziate, formațiile limfatice perivascularare prezintă limite puțin precizate și se remarcă o ușoară sporire a substanței colagene (figura 60).

La animalele sacrificate la 4 luni, colorația pentru elastic indică la nivelul plămînului distrucția atît a elasticului vascular cît și a celui alveolar (figura 61).

Leziunile musculare apar însă de la 2 luni și se caracterizează prin pierderea striatiilor, proliferarea colagenă interfibrilară, excesul de nuclei endoteliați, și degenerescență de tip tubular (figura 62). Elasticul muscular apare fragmentat și diminuat global, persistînd doar la nivelul arteriolelor musculare (figura 63). La 3 luni apar leziuni evidente de endotelită arteriolară, cu exces de nuclei endoteliali și edem perivascular, fibrele musculare pierzîndu-și total striatiile (fig. 64). De asemenea proliferarea fibroasă este deosebit de evidentă, iar fibrele musculare sînt total degenerate, granulare (figura 65). Elasticul muscular și arteriolar, este totalmente compromis. În acest lot, la animalele sacrificate la 3 luni, se constată și leziuni miocardice caracterizate prin inegalitate fibrilară, omogenizarea structurilor, ectazia lumenului arteriolar, hiperemie marcată, edem interstițial (fig. 66). De asemenea se constată procese de endotelită arteriolară (fig. 67).

La nivelul intestinului se constată un exces de elemente limfatice la nivelul mucoasei, și o ușoară fibroză a submucoasei (figura 68).

La nivelul rinichiului, între tubii drepți renali se vede o puternică infiltrație de limfohistiopoliblaste, epiteliul tubilor este în parte descuamat și nu se văd cilindroiți (fig. 69).

La animalele sacrificate la 3 luni, se constată de asemenea spațiul capilar dilatat, și compromiterea limitantei (figura 70).

La nivelul aortei, la animalele sacrificate la 3 luni, se observă disocierea și fragmentarea lamelelor elastice (fig. 71).

Se constată de asemenea hiperplazia limfoidă a splinei (figura 72), elasticul la acest nivel fiind, în general, păstrat.

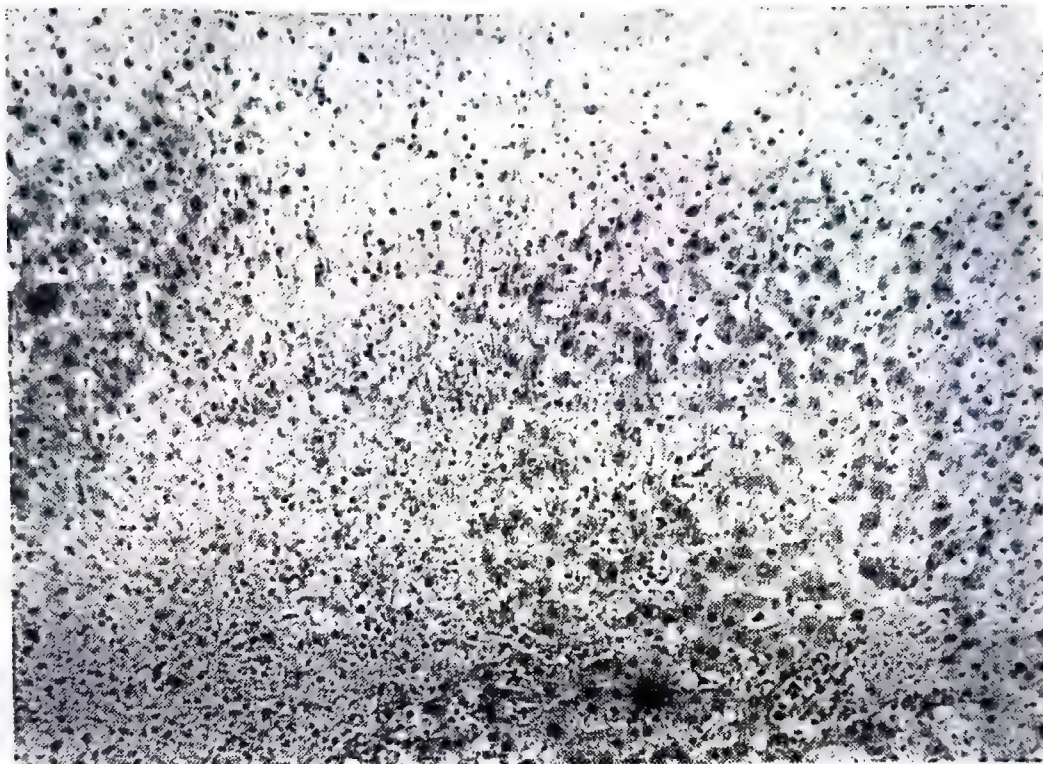


Fig. 57. — Lot c (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiunea 5 microni, 10×20. Explicația în text.

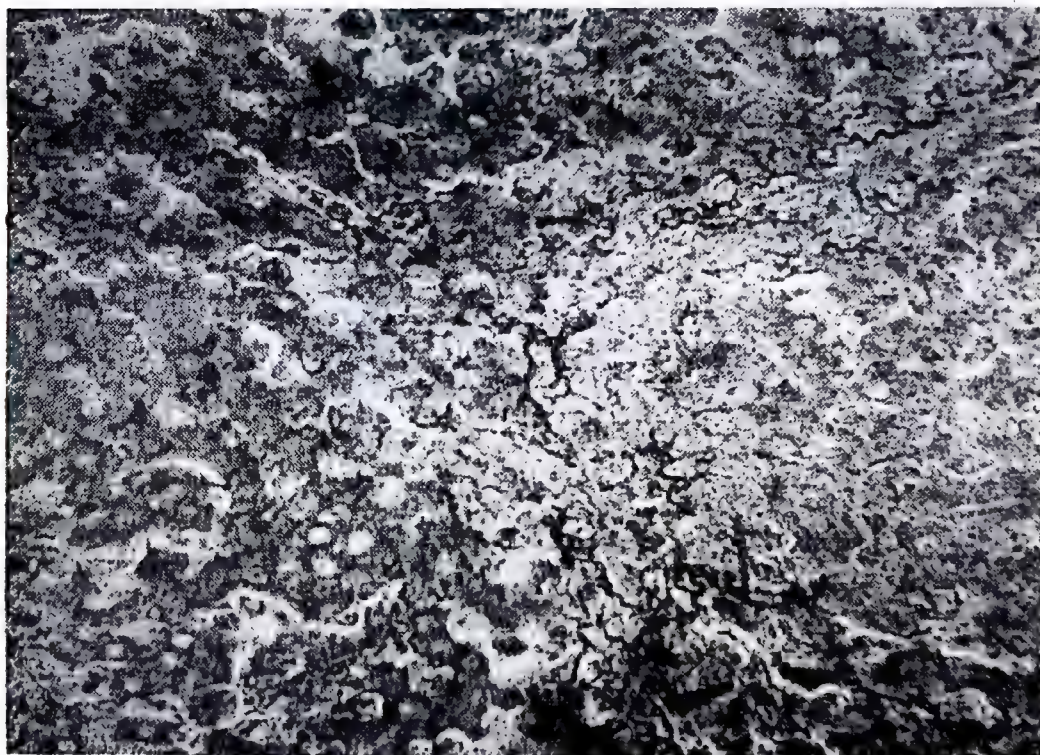


Fig. 58. — Lot c (4 luni). Ficat. Colorație Gomori, secțiunea 5 microni, 10×20. Explicația în text.

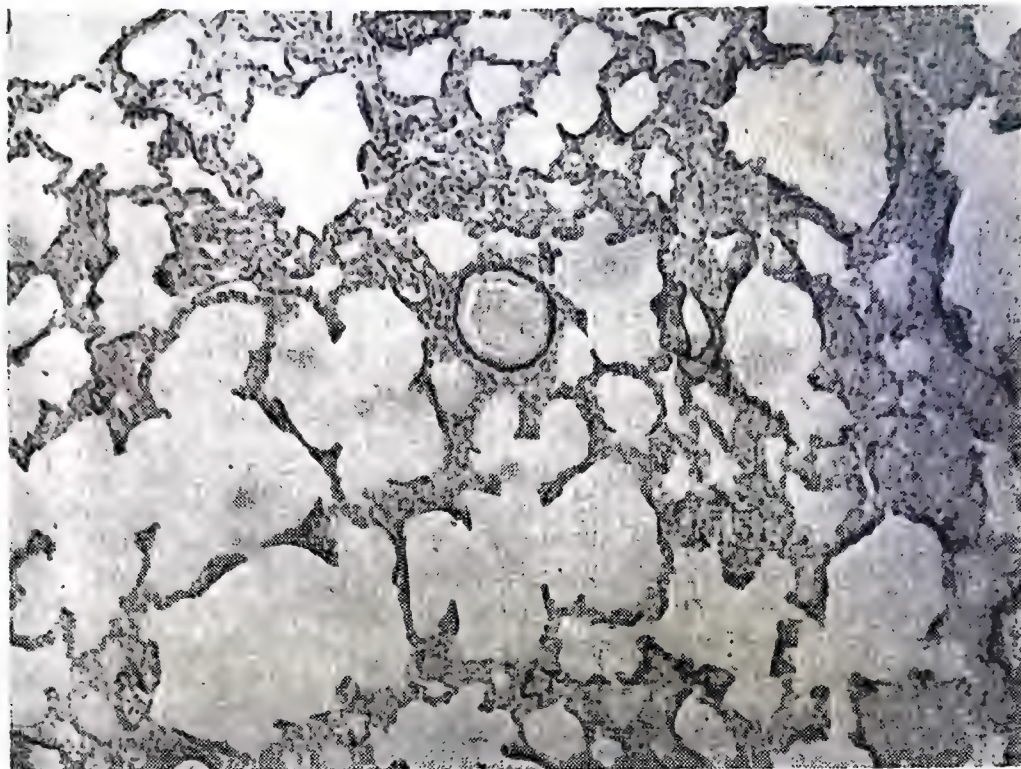


Fig. 59. — Lot c (2 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

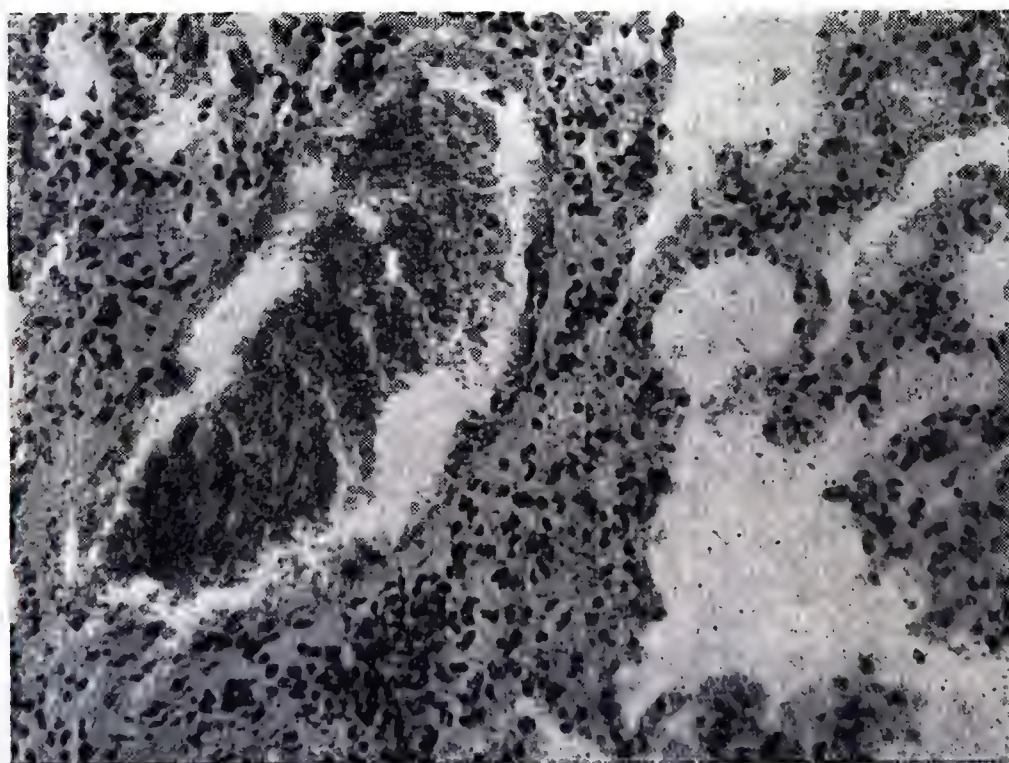


Fig. 60. — Lot c (2 luni). Plămîn. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

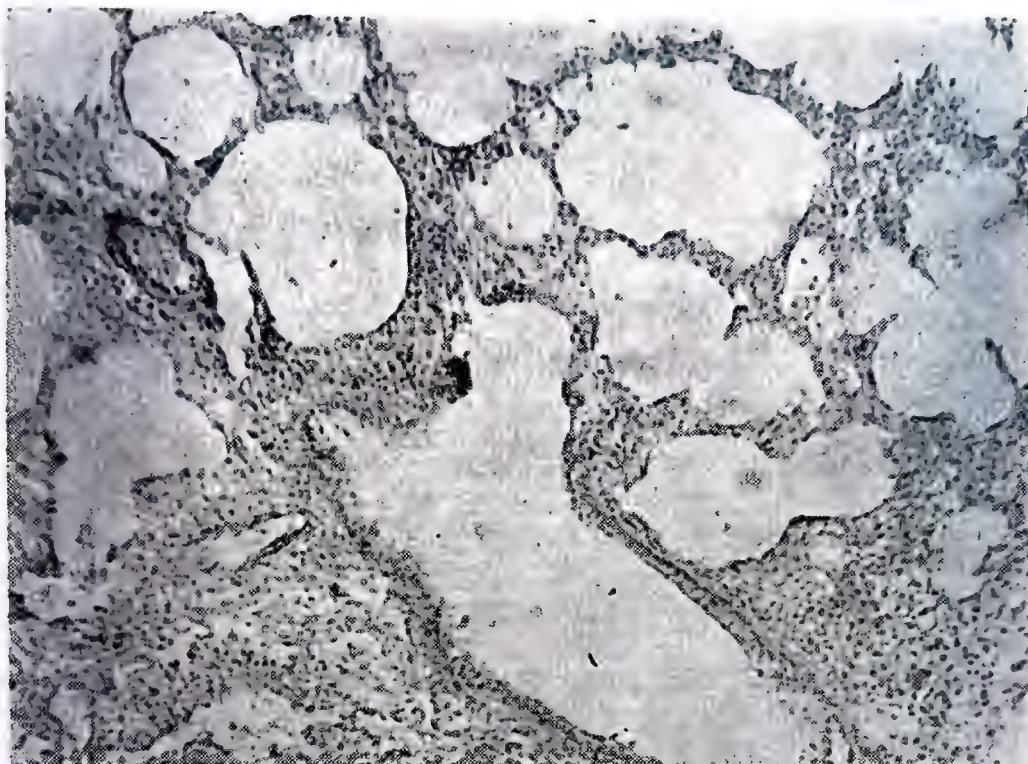


Fig. 61. — Lot c (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

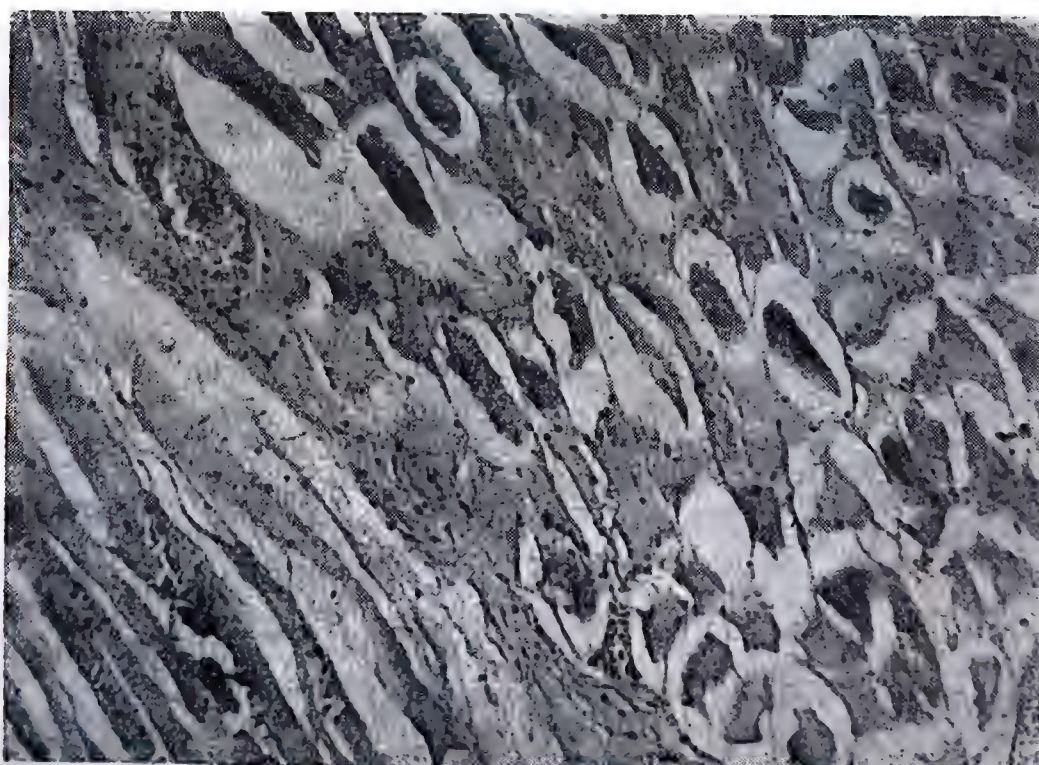


Fig. 62. — Lot c (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni 10×10 . Explicația în text.



Fig. 63. — Lot c (2 luni). Mușchi striat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 64. — Lot c (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

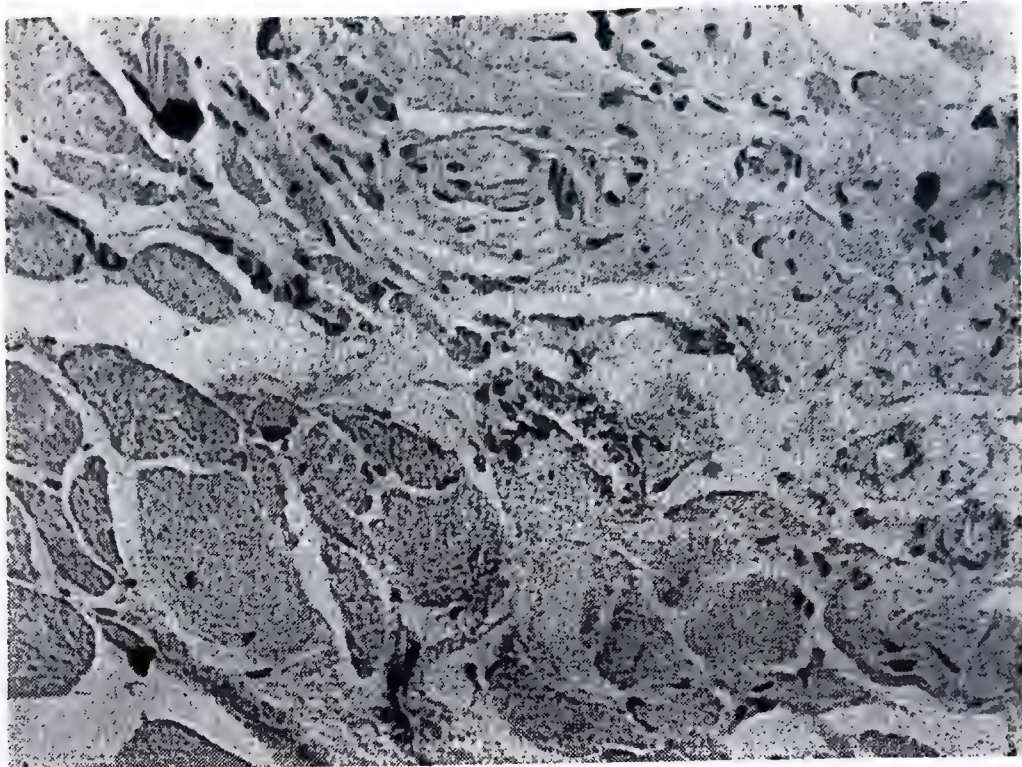


Fig. 65. — Lot c (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

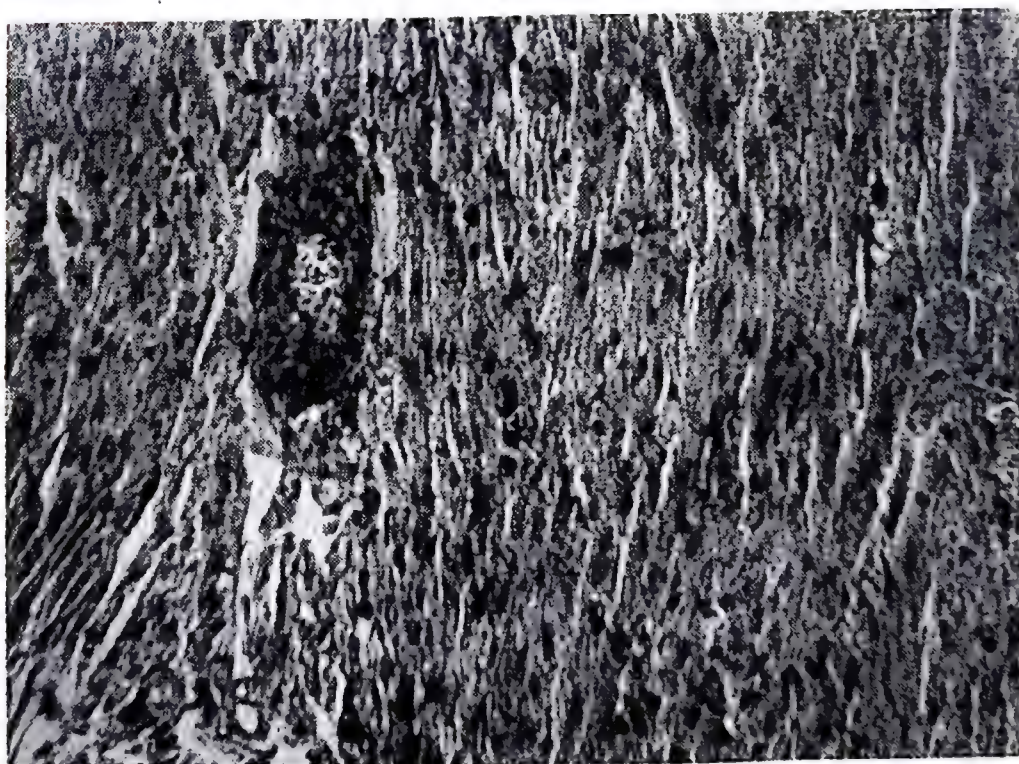


Fig. 66. — Lot c (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

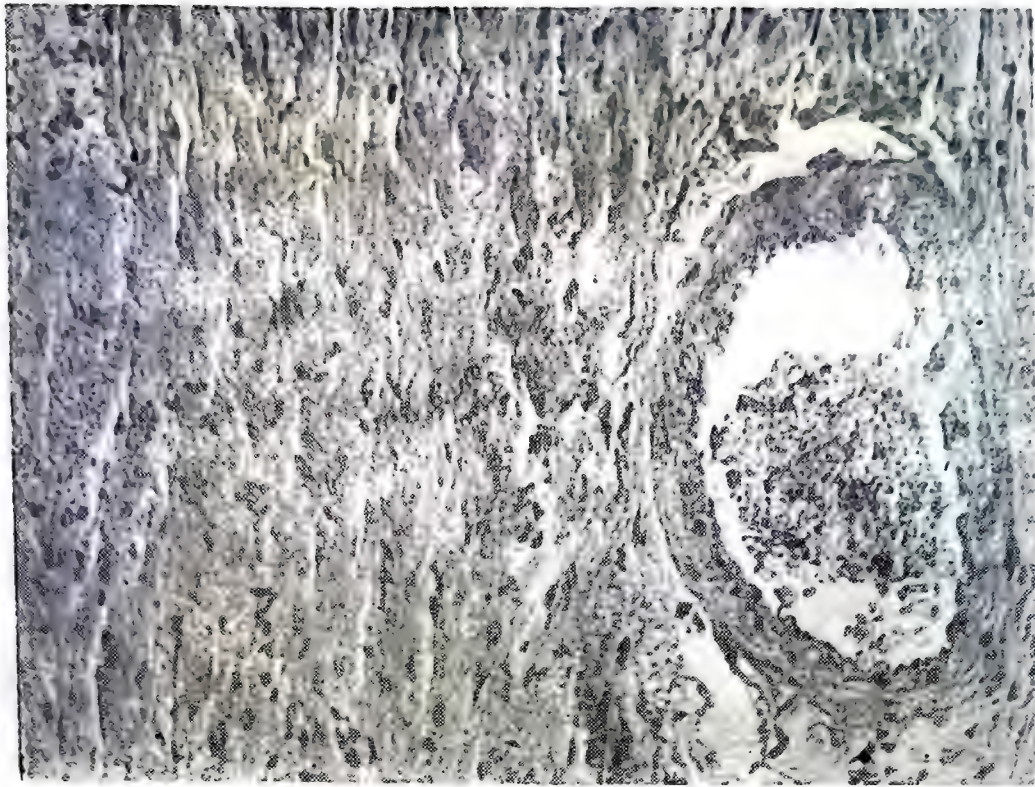


Fig. 67. — Lot c (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×40 . Explicația în text.



Fig. 68. — Lot c (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, Explicația în text. 10×10 .

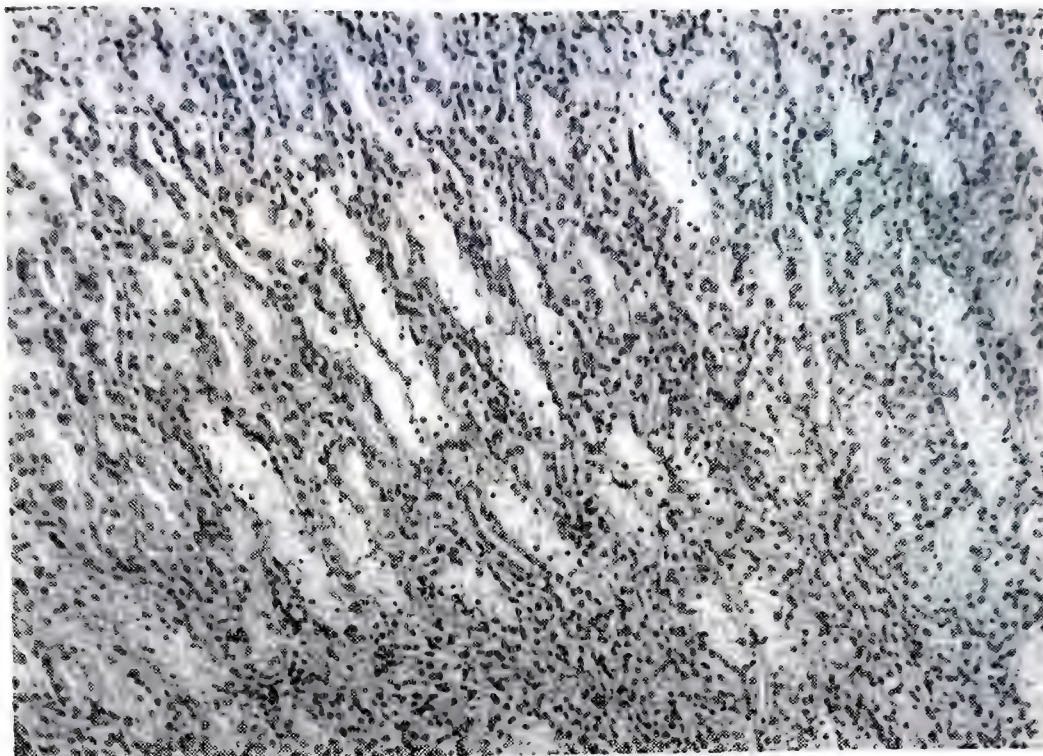


Fig. 69. — Lot c (4 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 70. — Lot c (3 luni). Rinichi. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

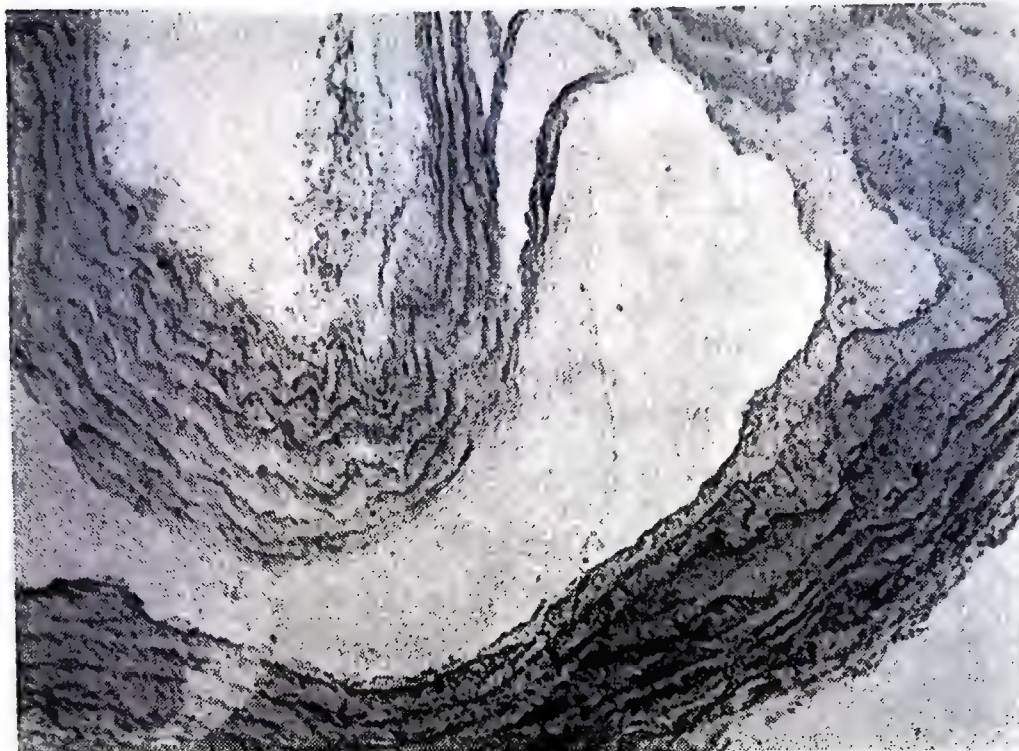


Fig. 71. — Lot c (3 luni). Aorta. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 72. — Lot c (3 luni). Splina. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

d) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU OVARECTOMIE

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani, femele, ovariectomizate, cu o săptămână înainte de începerea administrării betaamino-propionitrilului după schema menționată pentru loturile precedente.

Ovariectomia s-a efectuat după următoarea tehnică (422):

— Se depilează regiunea lombară bilateral, și se badijonează cu alcool iodat. Se efectuează anestezia cu eter, după care animalul este așezat în decubit ventral, cu un sul sub abdomen, și membrul posterior din partea operației fixat cruciș peste cealaltă extremitate. Se efectuează incizia tegumentului unică longitudinală mediană de 1—1,5 cm. plasată la nivelul crestei iliace. Disociem cu vârful unei pense Pean fibrele musculare ale celor doi drepti abdominali, după prealabila secționare a liniei albe, și depărtând buzele plăgii, deschidem cavitatea peritoneală și evidențiem ovarul. Se efectuează apoi ligatura pediculului ovarian, plasând un fir la baza gonadei care este apoi extirpată. Se face sutura peretelui abdominal cu fir în „V”. Nu sînt necesare îngrijiri postoperatorii speciale. Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp, iar prelucrarea histologică s-a efectuat în același mod. Menționăm, că în acest lot am avut supraviețuiri pînă la 12 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare indică următoarele: la loturile sacrificate la 2 și 3 luni, nu apar leziuni evidente. La animalele sacrificate la 4 luni apar primele leziuni. Ele se caracterizează prin atrofia într-un grad redus a epidermului, cu un oarecare grad de diminuare a anexelor, fibrelor conjunctive din dermul profund și superficial fiind disociate de edem, dar neprezentînd un foarte accentuat grad de condensare. Infiltratele limfopoliblastice din jurul fanerelor și arteriolelor sînt moderate (figura 73). Colorația Gomori indică păstrarea rețelei reticuline cu o ușoară diminuare a argentofiliei (fig. 74). Colorația Schiff indică la 4 luni, păstrarea, în mare, a PAS pozitivității (figura 75). Colorația pentru elastic indică, la animalele sacrificate la 4 luni, păstrarea rețelei ce pe alocuri este fragmentată (fig. 76).

La lotul de animale sacrificate la 6 luni, se constată, prin colorația V. G., atrofia marcată a epidermului, condensarea fibrelor colagene din dermul superficial și profund, și păstrarea, totuși, într-un grad diminuat a anexelor (figura 77). Se remarcă, de asemenea, leziuni distrofice ale musculaturii dermice și totodată prezența de infiltrate limfoplasmocitare (figura 78). Colorația cu orceină, pentru evidențierea fibrelor elastice arată faptul că materialul elastic este puțin abundent și fragmentat, îndeosebi rețeaua subpapilară care, odată cu atrofia fibrelor elastice este aproape complet dispărută, fibrele rămase avînd o grosime foarte diminuată (figura 79).

Colorația Gomori, indică la 6 luni, o scădere a argentofiliei fibrelor deși, în mare, rețeaua reticulinică încă se mai păstrează. Mucopolizaharidele apar diminuate, fiind totuși prezente în pereții arteriolari.

Leziunile mai sus descrise se accentuează și constatăm un grad de afectare mai avansat la animalele ce au decedat după perioada de 6 luni. Maximum de supraviețuire a animalelor din acest lot este de 12 luni.



Fig. 73. — Lot d (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 74. — Lot d (4 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

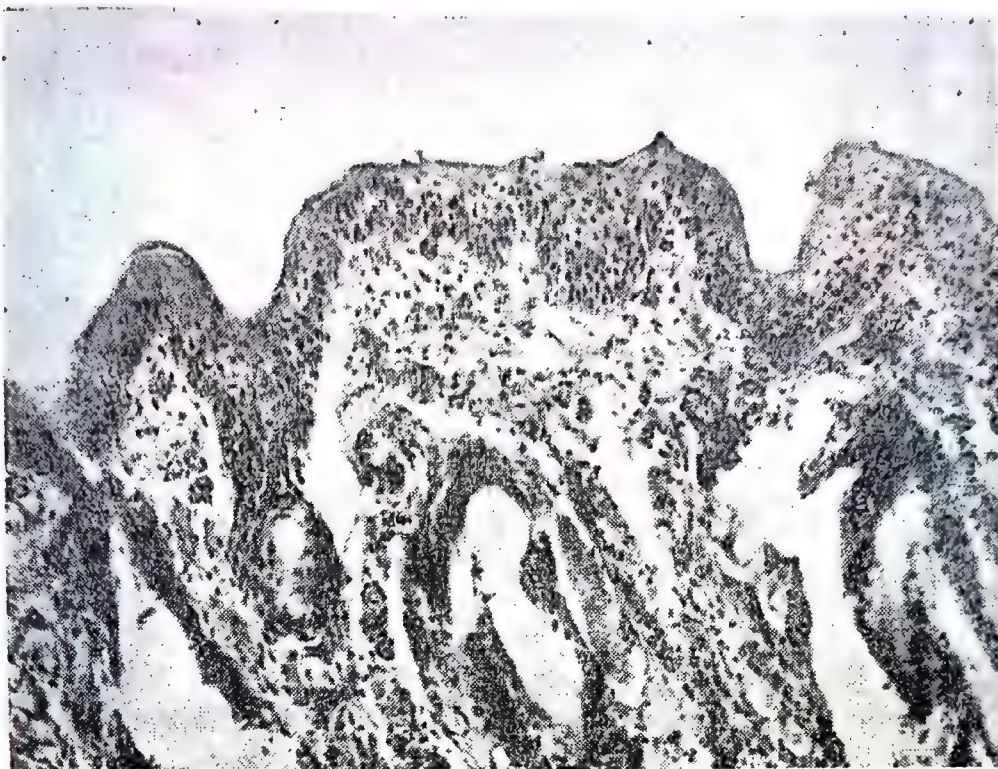


Fig. 75. — Lotul d (4 luni). Tegument. Colorație P.A.S. secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

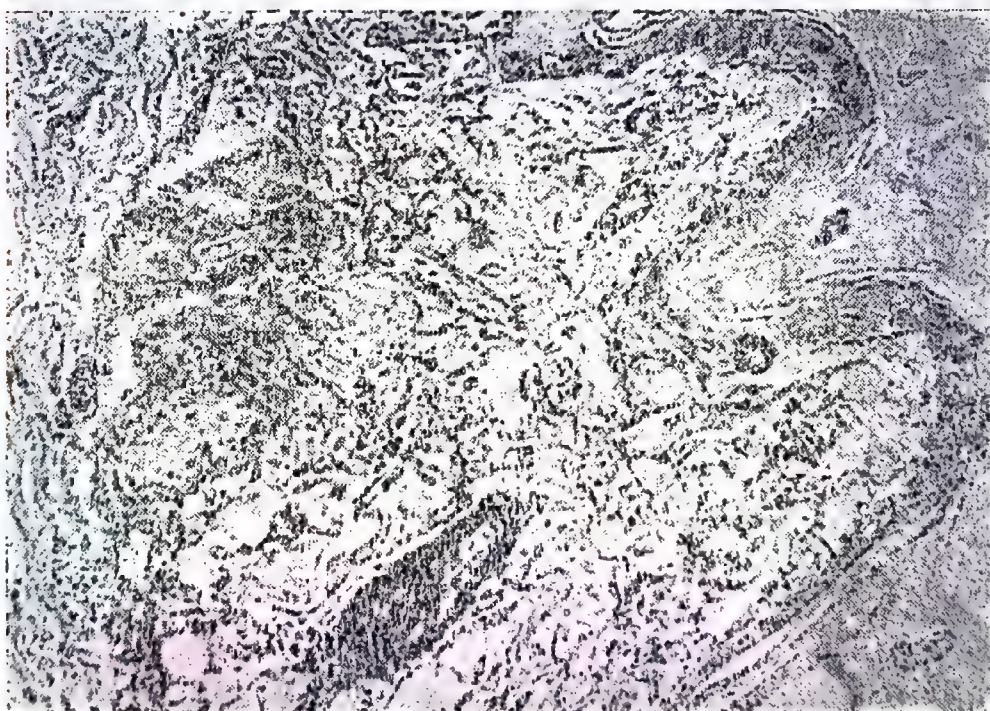


Fig. 76. — Lot d (4 luni). Tegument. Colorația orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

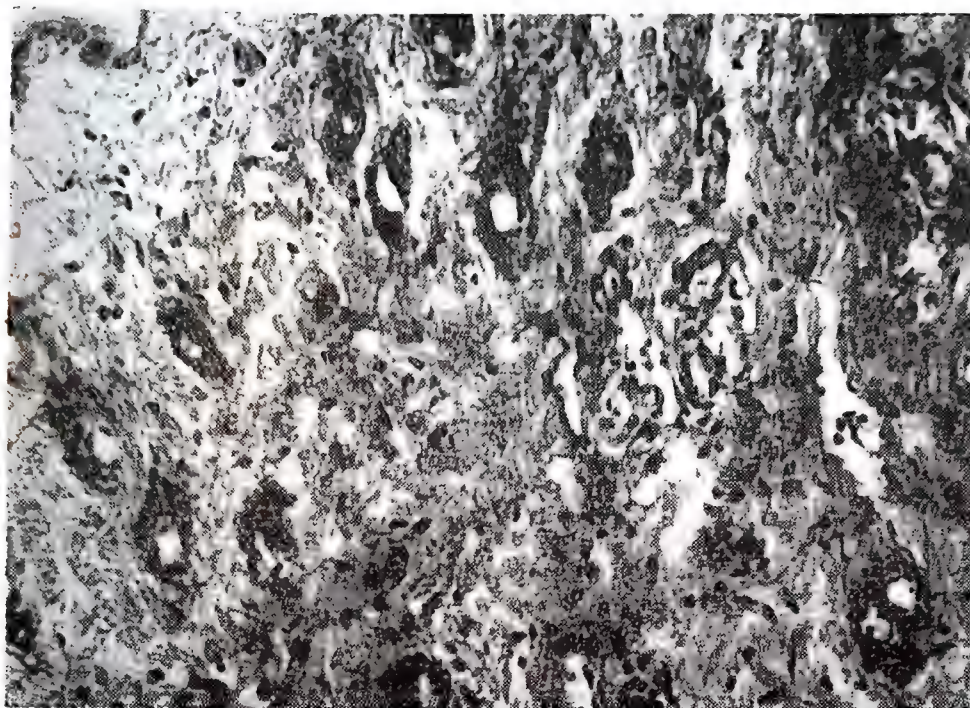


Fig. 77. — Lot d (6 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

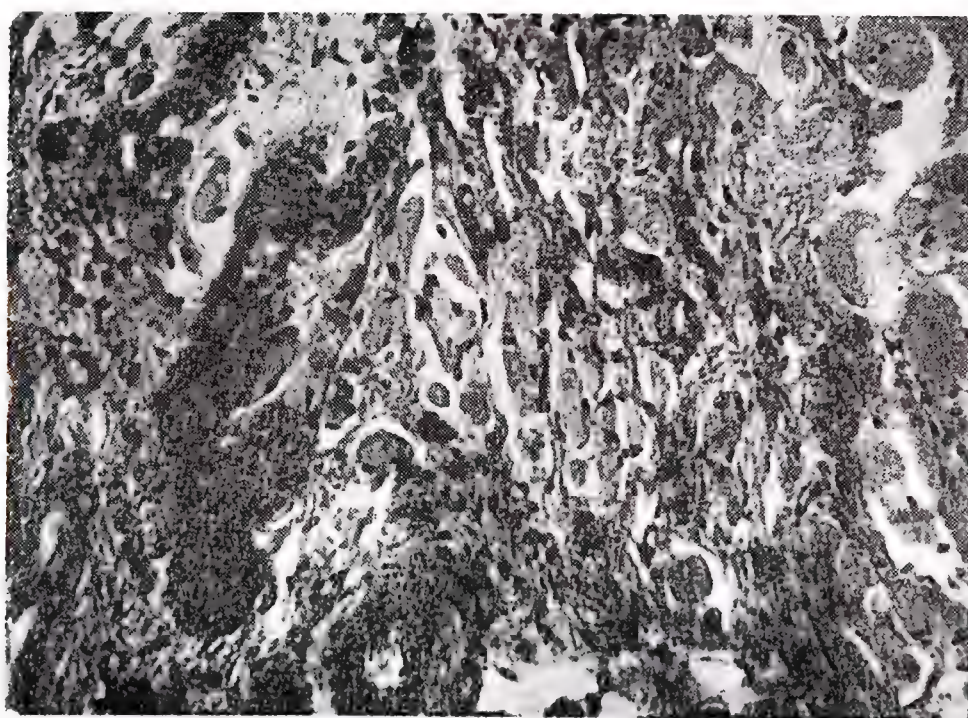


Fig. 78. — Lot d (6 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

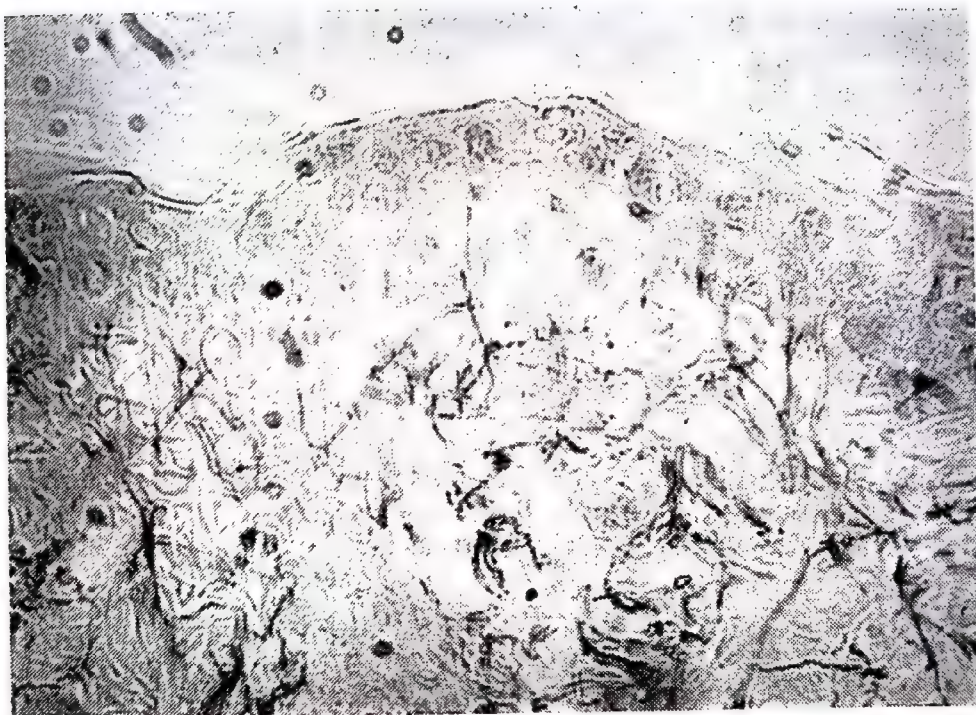


Fig. 79. — Lot d (6 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni 10×20 . Explicația în text.

Leziunile hepatice încep să apară doar la animalele sacrificate la 6 luni, sau la cele decedate între perioadele de 4 și 6 luni. Ele se caracterizează prin anizocarie, anizocariocromia, apariția de nucleu bi- și plurigeminat cu aspectul plasmodial, stază periportală, abundente limfopoliblastice în capilarele dilatate și prezența de celule Kupffer în număr sporit. Pe alocuri, se constată focare de necrobioză (figura 80). Pe preparatele recoltate de la animale sacrificate la 6 luni hepatocitele prezintă o structură fin granulară, unele dintre ele transformate spumos, și având nucleul la periferie. Staza centrolobulară este mai accentuată (fig. 81).

Structurile elastice apar în spațiul portal disociate de edem și de infiltratele limfopoliblastice (figura 82). Colorația Gomori, pentru fibrele de reticulină, indică la 6 luni doar o foarte ușoară fragmentare a rețelei precolagene, cu ușoara diminuare a argentofiliei. Mucopolizaharidele în ficat își păstrează dispoziția spațial topografică cvasinormală.

La animalele care au decedat în perioada situată între 6—12 luni, leziunile hepatice sînt mai grave, în sensul apariției pe alocuri de necroze eozinofile și încărcări într-un grad foarte accentuat cu grăsimi a hepatocitelor. Rețeaua elastică și de reticulină, chiar și în stadiile avansate de supraviețuire, prezintă doar leziuni minime, caracterizate printr-o ușoară fragmentare.

La nivelul plămînului, la animalele sacrificate la 4 luni, se constată distrucția elasticului alveolar și păstrarea elasticului vascular (figura 83).

La animalele sacrificate la 6 luni se constată distrucția totală a elasticului alveolar și păstrarea parțială cu diminuare și fragmentare a

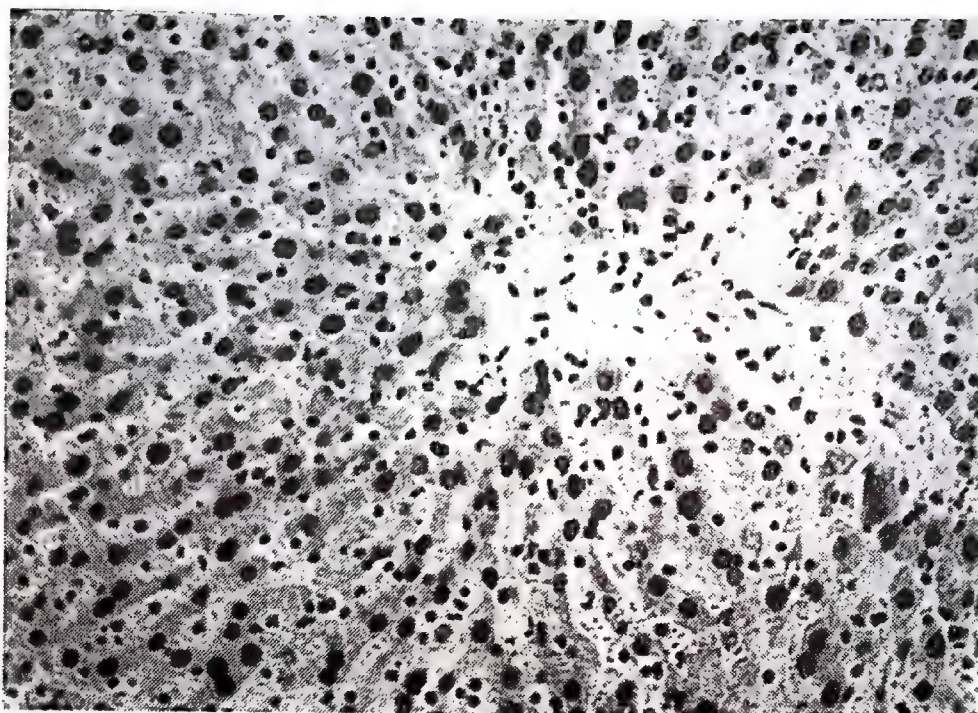


Fig. 80. — Lot d (6 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni
10×10. Explicația în text.

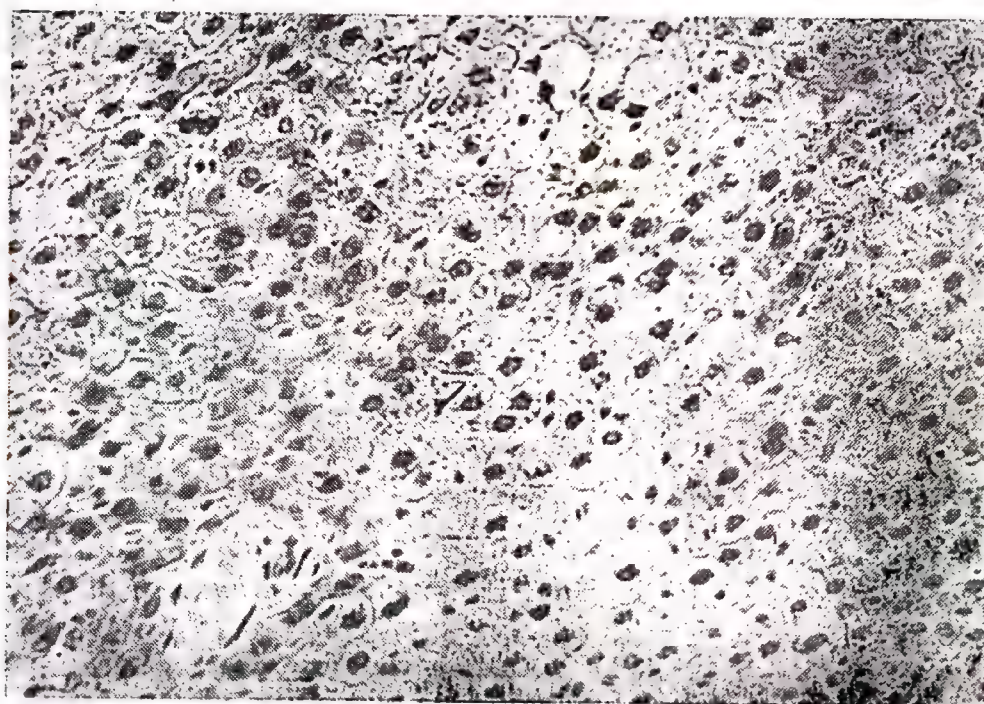


Fig. 81. — Lot d (6 luni). Colorație H. E., secțiune 5 microni,
10×10. Explicația în text.

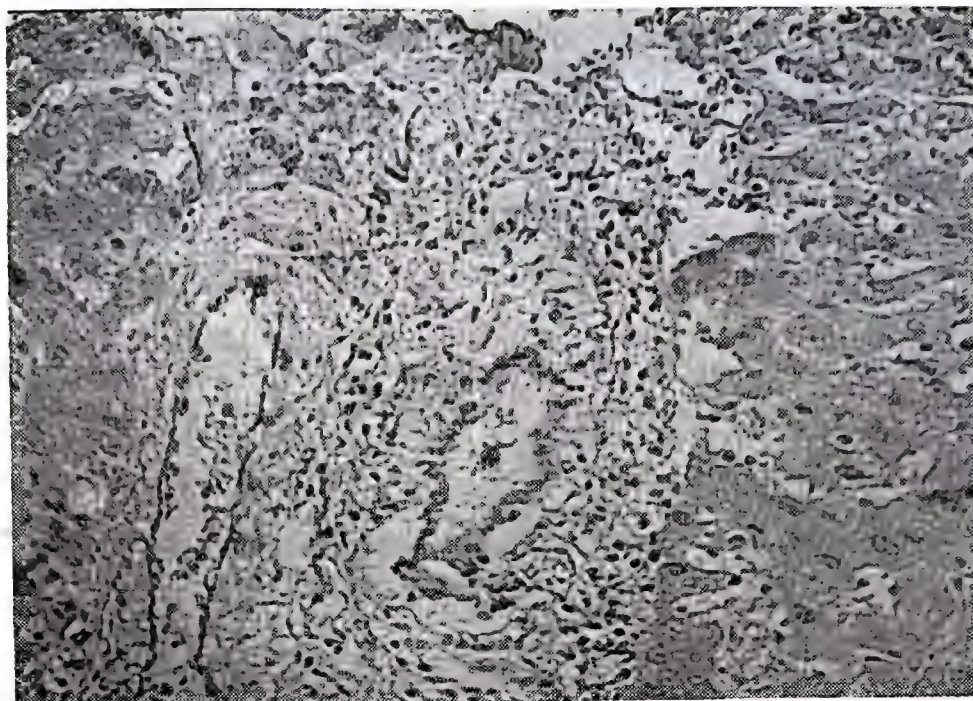


Fig. 82. — Lot d (6 luni). Ficat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 83. — Lot d (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

elasticului vascular (figura 84). Rețeaua reticulinică în plămîn este păstrată în limite aproape normale la animalele sacrificate la 6 luni; menționăm, de asemenea, că în aceste cazuri nu avem de a face cu o sporire a fibrelor colagene.

La animalele decedate la 8 și 12 luni, rețeaua reticulinică apare fragmentată cu scăderea argentofiliei fibrilare și totodată preparatele microscopice relevă o sporire considerabilă a fibrelor colagene. Mucopolizaharidele în plămîn încep să diminueze doar la animalele care au decedat după perioada de 8 luni.

Leziunile musculare nu apar decît la animalele sacrificate la 4 luni, și se caracterizează prin omogenizarea fibrelor, poliferare fibroasă interfasciculară, endotelită arteriolară (figura 85), iar limitanta elastică se remarcă a fi pe alocuri fragmentată (figura 86).

La nivelul cordului, leziunile apar doar la animalele sacrificate la 6 luni și sînt caracterizate prin exces de nucleu în endomizium, mici teritorii de necroză eozinofilă, omogenizarea pe alocuri a structurilor fibrilare (figura 87).

Elasticul miocardic apare liber, iar mucopolizaharidele sub aspect cantitativ și histotopografic se mențin în limite relativ normale.

Leziunile intestinale, caracterizate prin fibroza submucoasei, nu le constatăm decît sporadic la unele din animalele decedate peste perioada de 8 luni. Leziunile renale sînt, de asemenea, sporadice și nesemnificative, ele nepărînd decît în stadii tardive. Lamelele elastice ale aortei își păstrează dispoziția normală, neevidențiind decît foarte rar și inconstant ușoare fragmentări.

e) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU ORHIECTOMIE

S-a lucrat pe un lot de 35 șobolani masculi, cărora, prealabil administrării beta-amino-propionitrilului, li s-a efectuat orhiectomia bilaterală. Greutatea șobolanilor a fost aceeași ca și în cazul modelelor precedente, avîndu-se în vedere disreactivitatea existentă la vîrstele tinere și înaintate.

Orhiectomia s-a efectuat după următoarea tehnică (422).

S-a utilizat atît orhiectomia pe scară scrotală cît și cea pe cale abdominală.

Pe cale scrotală s-a efectuat o incizie scrotală mediană prin care sînt abordate ambele burse care apoi sînt deschise prin incizii ale vaginalelor respective.

Gonada este exteriorizată, se pune un fir în jurul funiculului spermatic care este apoi secționat. Dacă orificiul inghinal este larg, se poate sutura pentru preîntîmpinarea unei ocluzii a anselor intestinale. După extirparea ambelor testicule se face sutura inciziei scrotale, cu grijă de a nu trece firul prea aproape de rect și anus.

Am folosit și castrarea pe cale abdominală, efectuînd inițial o incizie abdominală, longitudinală, mediană, suprapubiană. Comprîmînd bursele, împingem testiculele în abdomen. Se face ligatura și secțiunea funiculului spermatic, după care se realizează sutura peretelui abdominal.

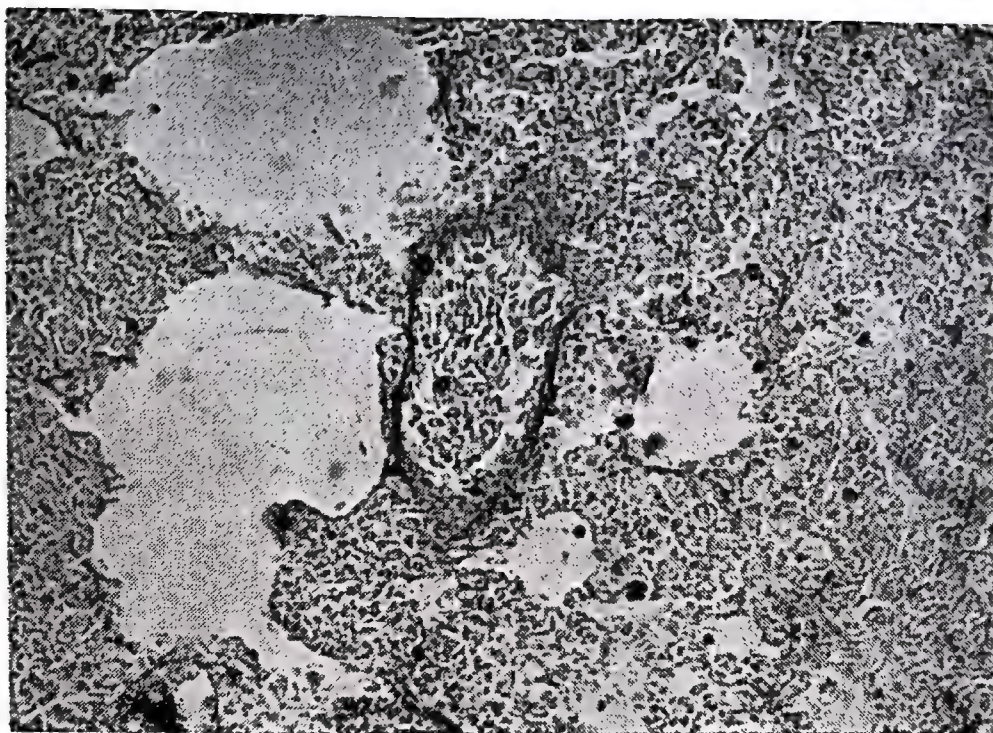


Fig. 84. — Lot d (4 luni). Plămin. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicație în text.



Fig. 85. — Lot d (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicație în text.

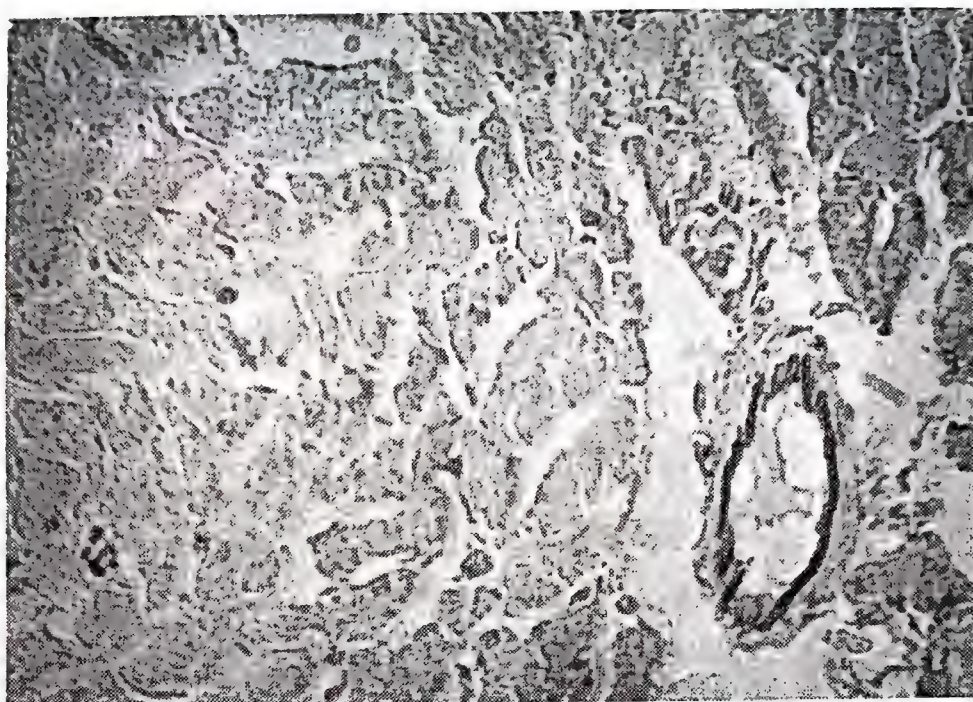


Fig. 86. — Lot d (4 luni). Mușchi striat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

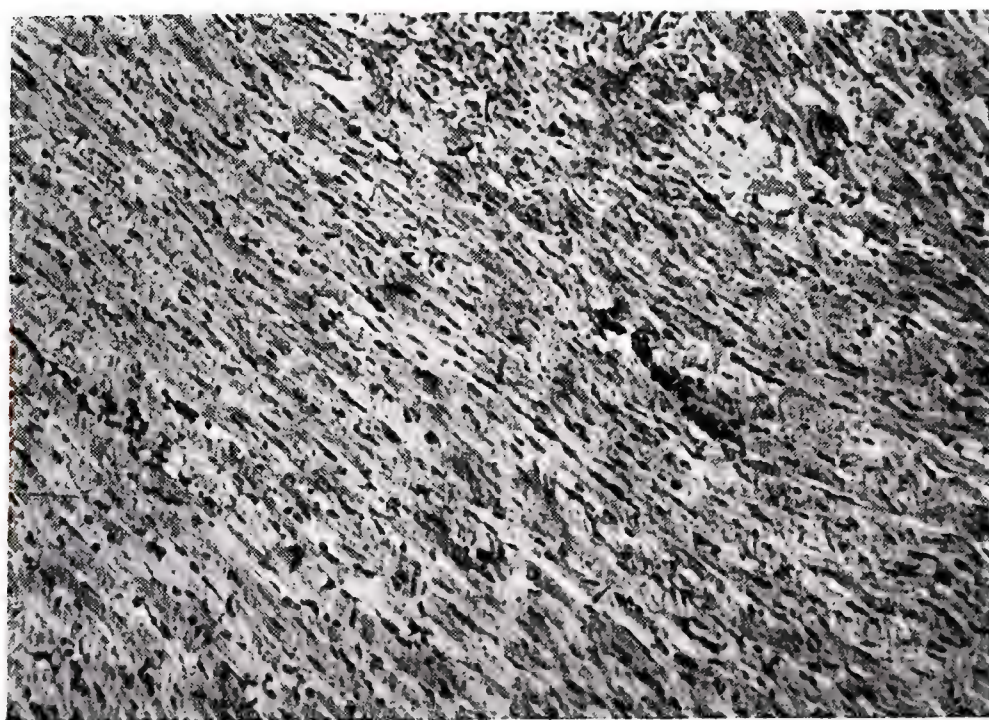


Fig. 87. — Lot d (6 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp cu corectivul că nu au supraviețuit decât maximum pînă la 6 luni. Prelucrarea histologică s-a efectuat în același mod.

Dinamica evoluției leziunilor tegumentare relevă următoarele aspecte: primele leziuni apar la animalele sacrificate după 3 luni. Se constată dermul papilar aproape total dispărut, fibrele colagene relativ groase, sau conglomerate înlocuiesc și măresc dermul superficial mijlociu, în care constatăm și existența unui edem moderat (figura 88).

În dermul profund, se constată proliferări conjunctive, iar fibrele musculare apar omogenizate, degenerate granular pe alocuri, iar arteriolele prezintă descuamări ale intimei, păstrîndu-și însă aspectul structural cvasi-normal (figura 89).

Substanțele PAS pozitive apar diminuate într-un grad foarte accentuat (figura 90).

Fibrele elastice, la 3 luni, apar fragmentate și diminuate într-un grad foarte marcat (figura 91).

La animalele sacrificate la 4 luni se constată (figura 92), atrofia epidermului cu condensarea în derm a fibrelor colagene iar formațiile glandulare din dermul superficial și mijlociu sînt înconjurate de infiltrate limfopoliblastice simțitor mai abundente, decât cele din hipoderm și stratul muscular. Musculatura dermică și hipodermică apare cu leziuni marcate de distrofie și fragmentată de proliferările fibroase colagene.

Colorația pentru elastic, arată distrucția aproape totală a acestei componente fibrilare (figura 93). Colorația Gomori arată condensarea fibrelor reticulice cu scăderea într-un grad destul de accentuat a argentinofiliiei (figura 94).

La animalele sacrificate la 6 luni, complexul lezional este de o gravitate extremă, multe dintre animale decedînd între 5 și 6 luni. Se constată condensarea în placarde a fibrelor colagene cu dispoziția PAS pozitivității și leziuni distrofice în grad maxim a musculaturii dermohipodermice (figura 95).

Se constată, de asemenea, leziuni de endotelită arteriolară la nivelul vaselor situate în dermul profund ce își păstrează încă un grad redus de PAS pozitivitate (figura 96).

La nivelul ficatului, primele leziuni apar la animalele sacrificate la 3 luni. Desenul trabecular este mult accentuat din cauza unui material granular existent în capilare, fiind fagocitat de celulele Kupffer mult mărite. Hepatocitele prezintă nucleii inegali ca formă și colorație, cu tendință la cariopicnoză. Pe alocuri, apar leziuni necrotice (figura 97). Rețeaua elastică și reticulică este, în general păstrată, iar substanțele PAS pozitive prezente. La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile sînt mult mai grave. În spațiile portale apar foarte multe histiolimfopoliblaste în asociere cu un edem interstițial. Aceleași infiltrate se prelungesc și în stratul periferic lobular (V. Babeș), dar uneori și către spațiul pericentrolobular. Elementele kupfferiene uneori apar plasmodiale prin suprapunere de nucleii (figura 98).

Rețeaua reticulică și cea elastică în acest stadiu apar total fragmentate, iar mucopolizaharidele sensibil diminuate. La nivelul plămînului, primele leziuni ale elasticului apar la 3 luni (figura 99) pentru ca

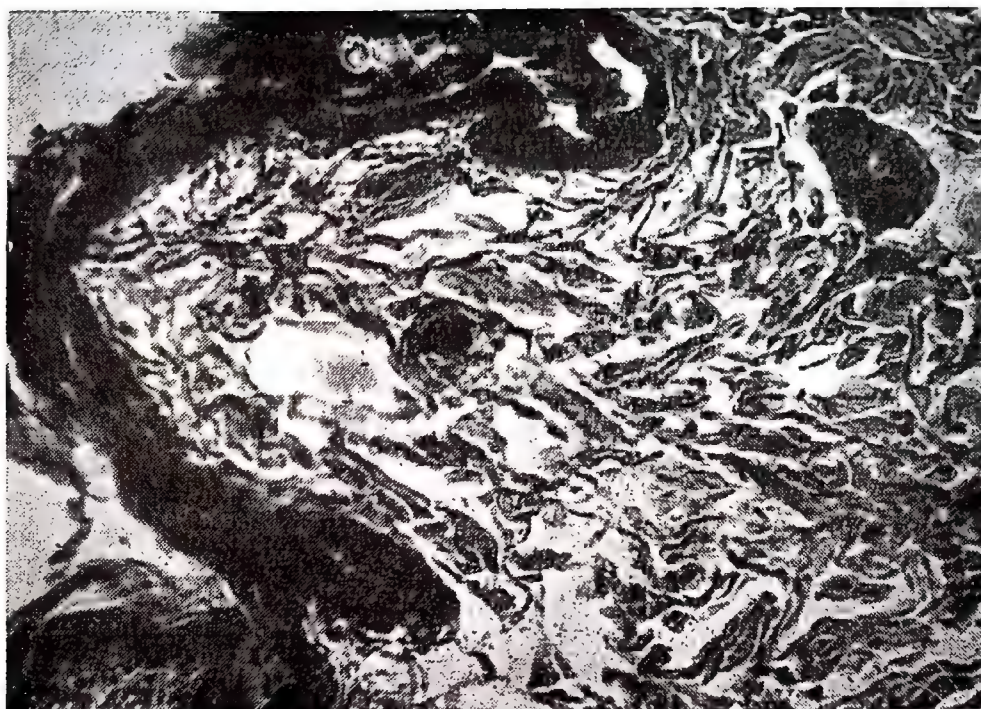


Fig. 88. — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

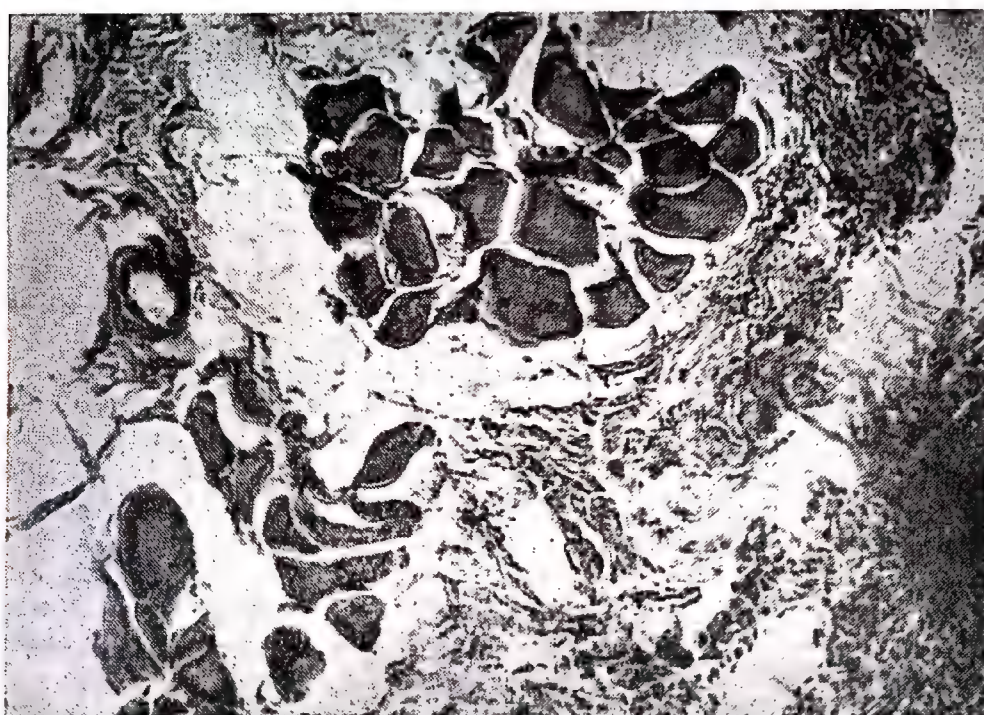


Fig. 89. — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

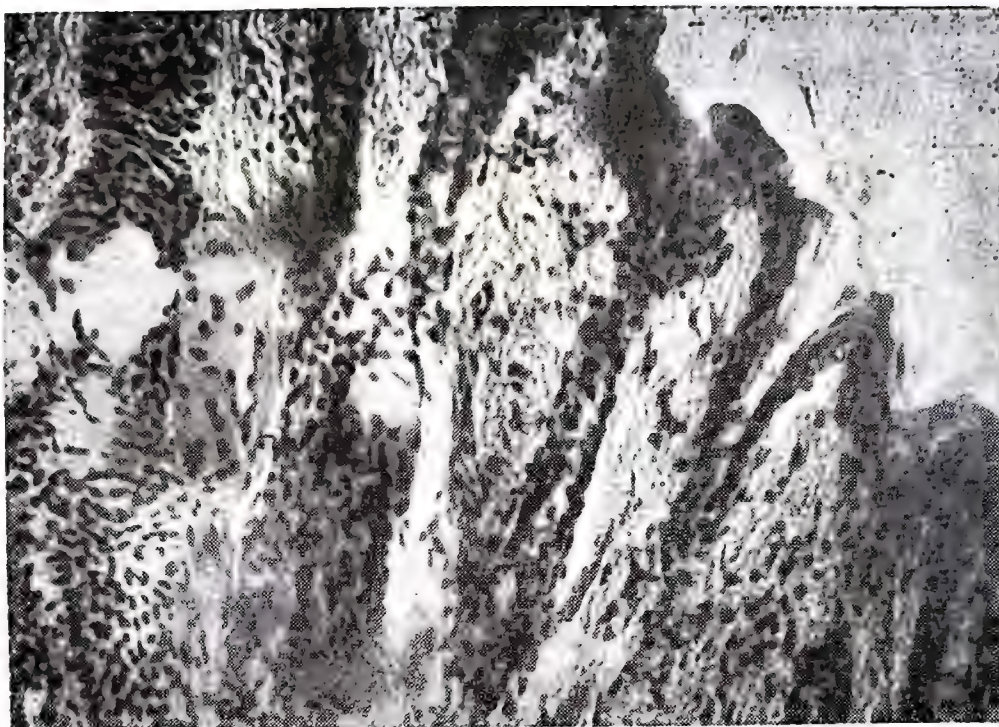


Fig. 90. — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 91. — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni. Explicația în text. 10×10 .

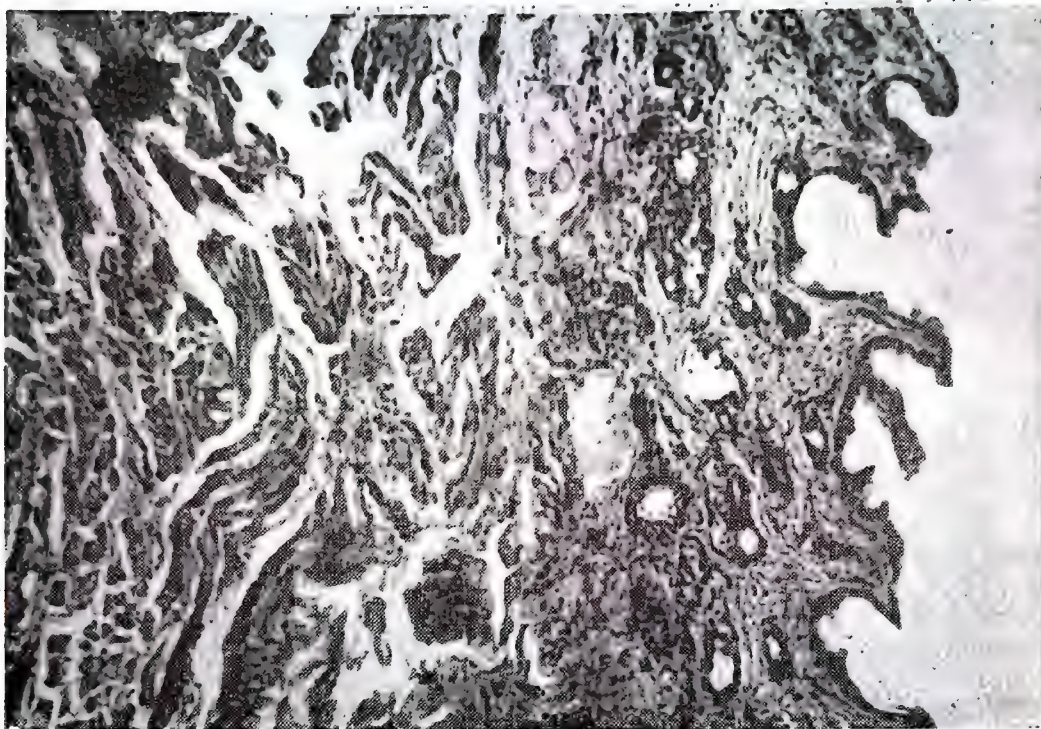


Fig. 92. — Lot e (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni. Explicația în text. 10×10.

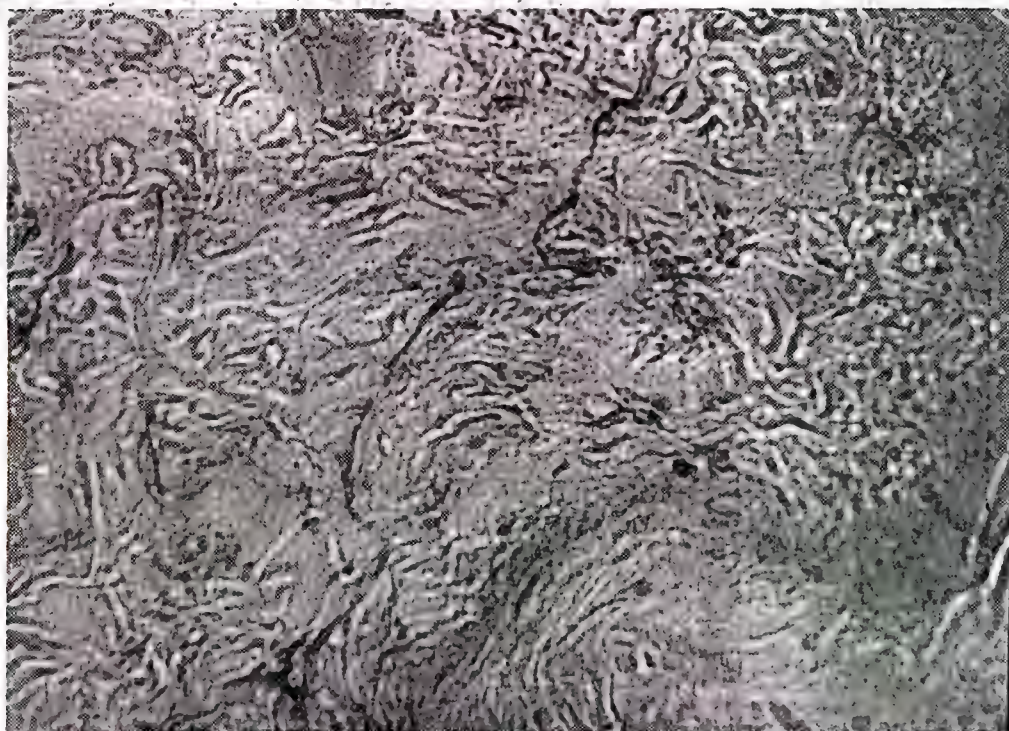


Fig. 93. — Lot e (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

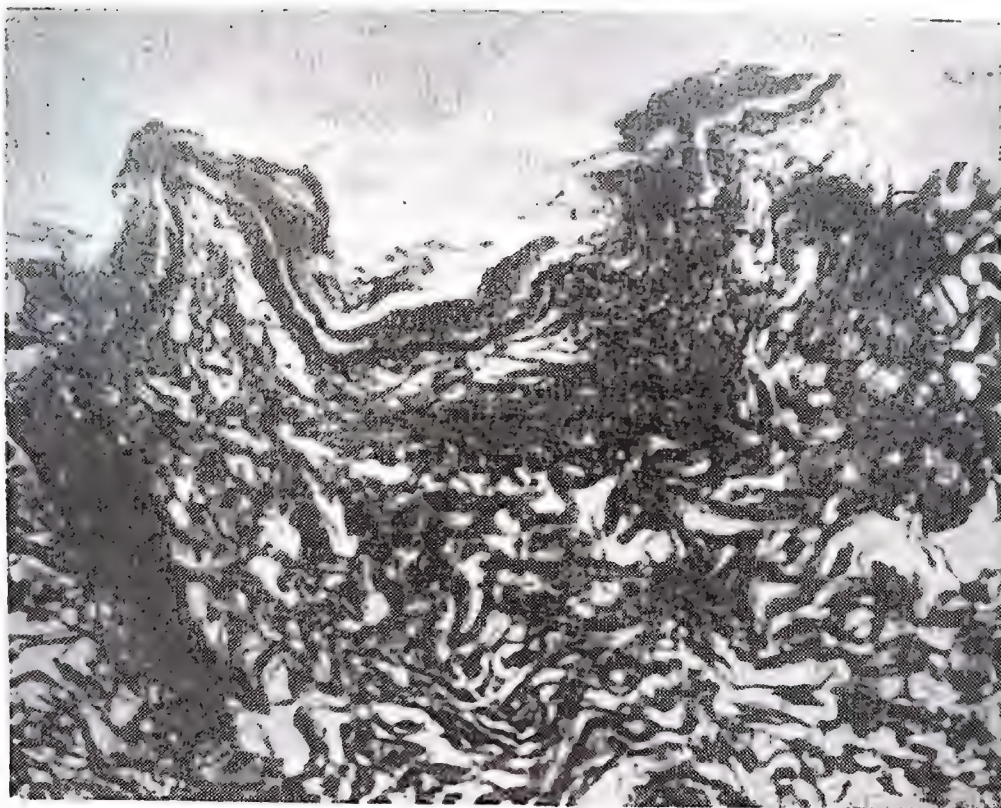


Fig. 94. — Lot e (4 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

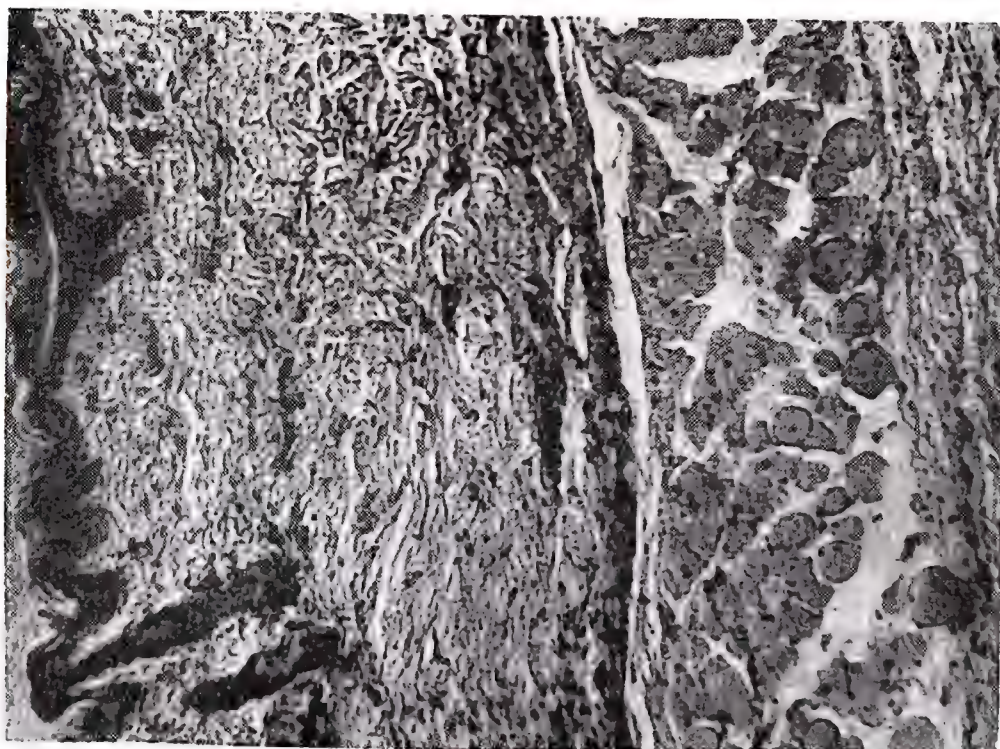


Fig. 95. — Lot e (6 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni. Explicația în text.



Fig. 96. — Lot e (6 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.

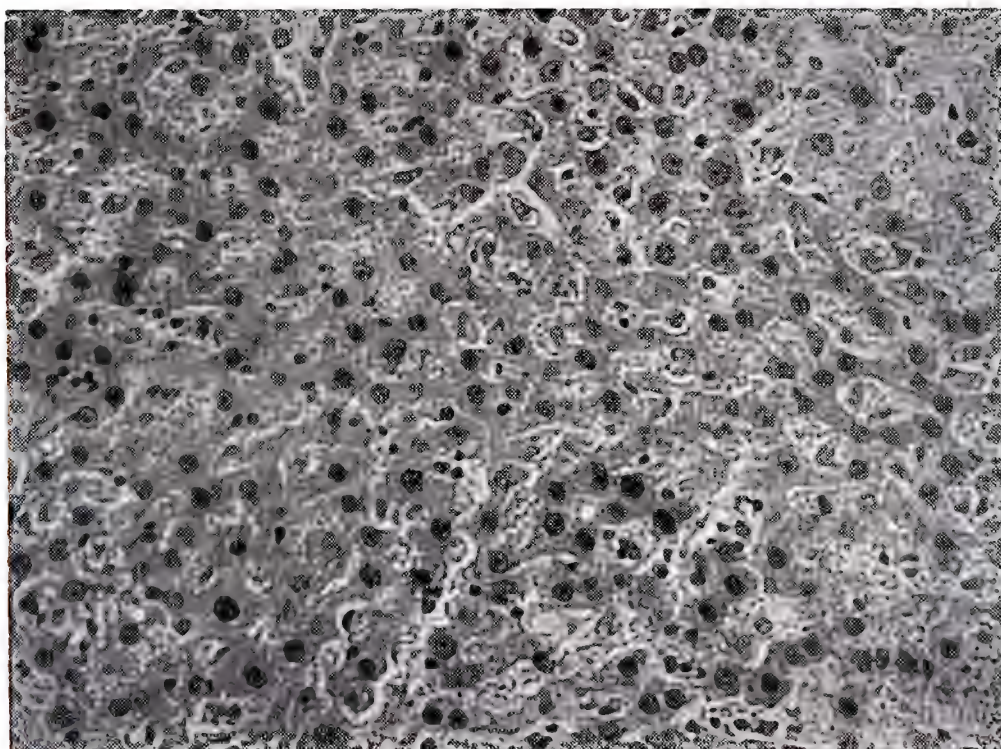


Fig. 97. — Lot e (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

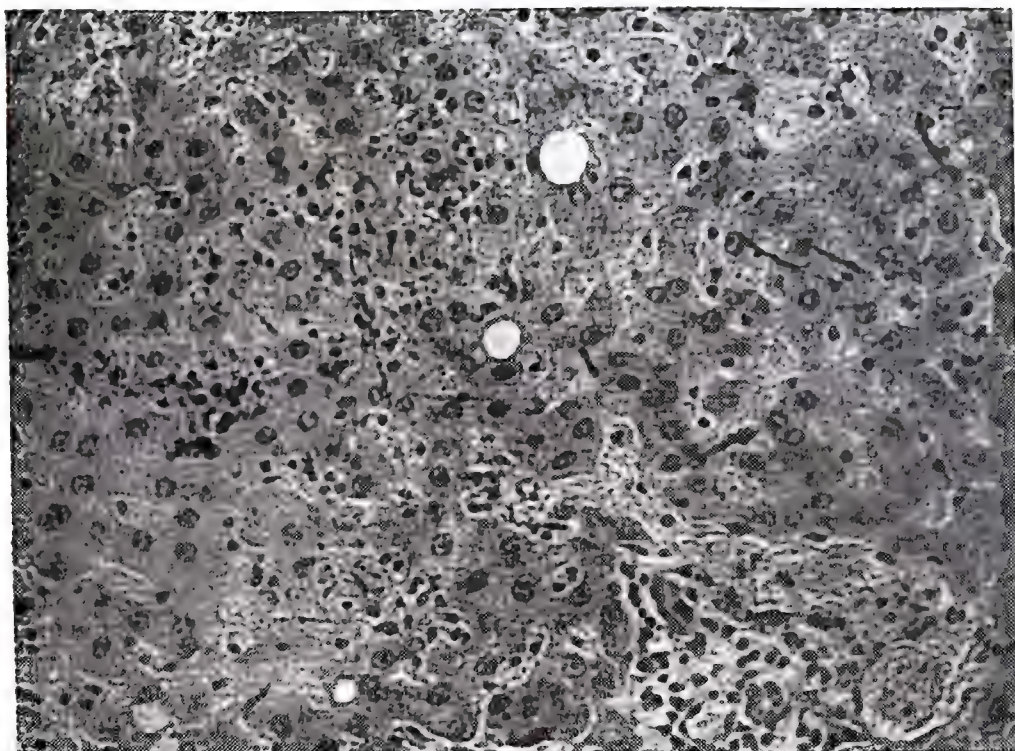


Fig. 98. — Lot e (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 99. — Lot e (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

la 4 luni, atât elasticul alveolar cât și cel vascular să fie fragmentate și diminuate (figura 100).

Leziunile musculare apar într-un stadiu precoce (la animalele sacrificate la două luni). Se constată omogenizarea structurală, degenerescența granulară, infiltrate histiolimfopoliblastice și prezența unor fenomene de endotelită arteriolară (figura 101). La animalele sacrificate la 3 luni, modificările degenerative ale fibrei musculare sînt deosebit de evidente, și însoțite și de descumări masive ale intimei arteriolare (figura 102). Elasticul muscular apare diminuat și fragmentat într-un grad extrem de avansat.

La nivelul miocardului se constată inegalitatea fibrelor musculare, cu omogenizare parțială, însoțită de stază capilară, arteriolele prezentînd endoteliul omogenizat iar în jurul lor existînd un infiltrat celular format îndeosebi din histiocite (figura 103).

Mucopolizaharidele lipsesc în anumite sectoare ale musculaturii, rămînînd bine reprezentate în pereții arteriolari, ce prezintă în jur uneori și mastocite (figura 104).

De asemenea, remarcăm că, la animalele sacrificate la 4 luni, elasticul miocardic este diminuat și pe alocuri fragmentat îndeosebi la nivelul vaselor (figura 105).

Remarcăm faptul că rețeaua reticulinică și mucopolizaharidele își păstrează dispoziția cvasi-normală în miocard chiar și la animalele sacrificate la 6 luni sau decedate între 5 și 6 luni. La nivelul rinichiului, apar leziuni de nefroză de gradul X, la animalele sacrificate la 4 luni și, de asemenea, în unele situații se constată prezența sporită a fibrelor colagene. Mucopolizaharidele sînt, în general, diminuate.

La nivelul splinei se constată o hiperplazie de tip limfoid cu păstrarea rețelei elastice.

La nivelul intestinului, la animalele sacrificate la 4 luni, se constată că stratul profund al mucoasei este aproape lipsit de populație limfocitară iar submucoasa este intens fibrozată, în absența oricărui infiltrat celular. Structurile argentafine se concentrează la limita dintre mucoasă și submucoasă prezentînd îngroșări marcate (fig. 106).

La nivelul aortei, la animalele sacrificate încă de la 4 luni se constată disocierea și fragmentarea parțială a lamelelor elastice.

e) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU TIROIDECTOMIE

S-a lucrat pe un lot de 35 șobolani, dintre care 20 masculi și 15 femele, cărora, prealabil, cu o săptămînă înaintea administrării beta-amino-propionitrilului li s-a efectuat tiroidectomia totală. Greutatea șobolanilor a fost aceeași ca și în cazul modelelor precedente.

Tiroidectomia s-a realizat după următoarea tehnică (422) :

Avînd în vedere posibila tetanie paratireoprivă ce poate apare consecutiv unei greșeli de tehnică operatorie cauzate și de strînsa vecinătate între tiroidă și paratiroide, existentă la șobolan, am administrat premergător cu o săptămînă operației și timp de 7 zile postoperator lactat de calciu soluție 1⁰/₀ în alimentație.

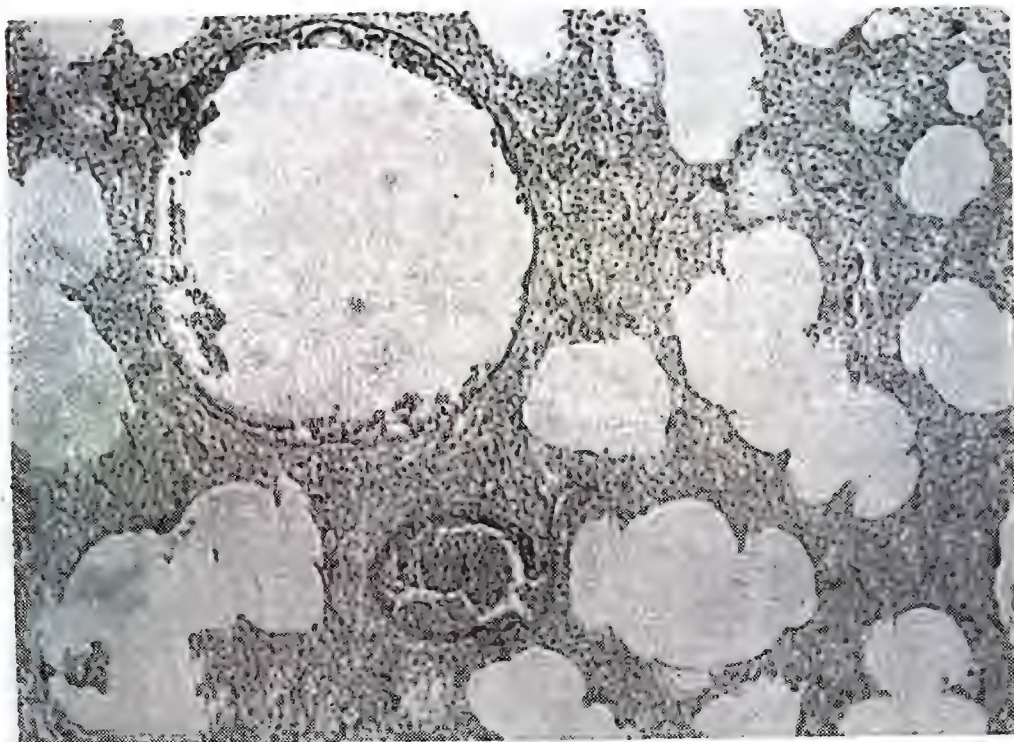


Fig. 100. — Lot e (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

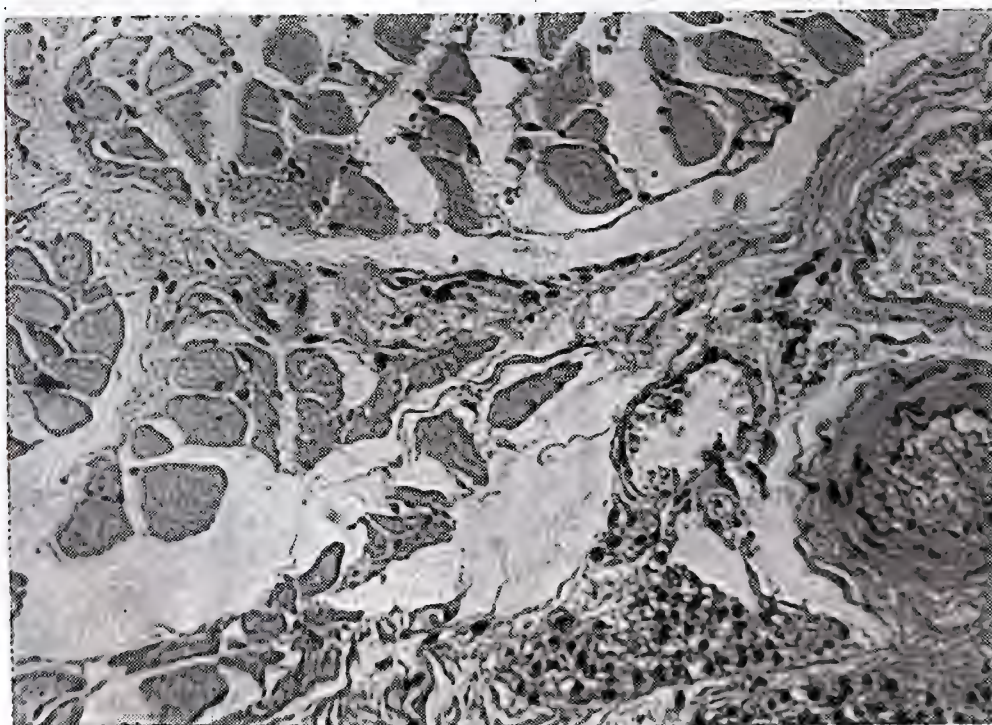


Fig. 101: — Lot e (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.



Fig. 102. — Lot e (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 103. — Lot e (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 104. — Lot e (3 luni). Miocard. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 105. — Lot e (4 luni). Miocard. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

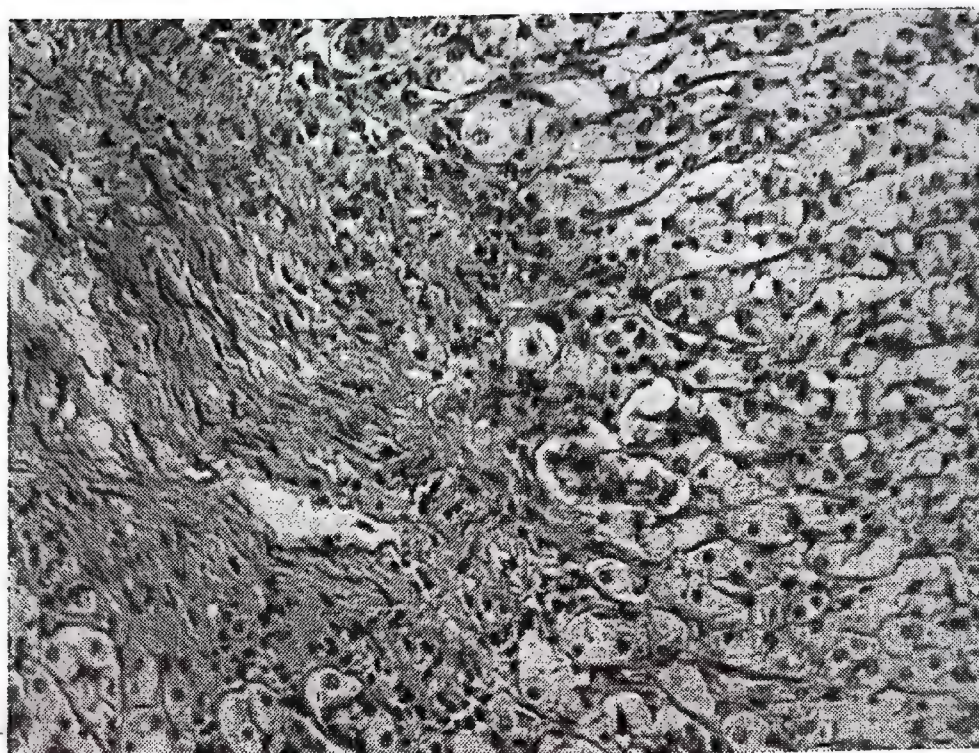


Fig. 106. — Lot e (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

Pentru realizarea operației, am utilizat narcoză cu eter așezînd apoi animalul în decubit dorsal cu capul în extensie și maxilarul fixat cu o bandă de cauciuc, sub regiunea bucală punîndu-se un mic sul de tifon ce realizează o proeminare a regiunii cervicale. Se face incizia tegumentului pe o lungime de 2,5 cm, coborînd de la nivelul unghiului mandibulei. Raportată la cartilajul tiroid palpat în prealabil, incizia trebuie să depășească, echidistant acest reper. În aria delimitată superior de mușchii submaxilari și inferiori de mușchii sterno-hioidieni apare planul muscular sterno-tiroidian, care acoperă anterior traheea. Disocierea planurilor musculare se face longitudinal median, paralel cu direcția fibrelor musculare. Cele două porțiuni musculare, sînt luate în depărtător. Este degajat în completare și mușchiul sterno-tiroidian. Apare, evident, axul laringo-traheal, istmul tiroidian și lateral, lobii tiroidieni ovoizi acoperiți de fișia musculară subțire. Și acest mușchi este decolat de tiroidă și depărtat cranial. Evidențierea și ligatura arterelor tiroidiene superioare este recomandabil să constituie un timp bine individualizat ca preocupare, deoarece ea condiționează o bună hemostază preventivă.

Punerea în evidență a arterei se face fie pornind de la polul superior al lobului tiroidian respectiv, fie mergînd invers, dinspre artera carotidă externă spre glanda tiroidă. Pe sub fiecare arteră se trece un fir de ață, ce se ligaturează. Extirparea glandei tiroide poate începe fie prin ismectomie, fie prin degajarea întii a unui lob și apoi, în continuare, a restului de parenchim tiroidian. Cu o pensă de glob ocular se prinde lobul drept din care se sculptează cu un bisturiu foarte fin

paratiroida aflată la polul superior, care este lăsată pe loc, sau este scoasă și apoi reimplantată după ce s-a practicat tiroideotomia. Se secționează artera tiroidiană superioară medial de ligatură și apoi se decolează lobul și în continuare istmul. Se continuă în mod similar și pentru lobul stâng, extirpându-se astfel glanda în totalitate. În cursul decolării trebuie avut tot timpul grijă de a lăsa pe loc paratiroidile și de a nu leza nervii recurenți lipiți de trahee. Închiderea plăgii se face în mod obișnuit.

Animalele din acest lot au fost sacrificate la aceleași intervale de timp, iar prelucrarea histologică s-a făcut în același mod ca și în loturile precedente. Menționăm faptul că în cadrul acestui lot, am avut supraviețuiri până la 12 luni.

În ce privește dinamica lezională tegumentară relevăm următoarele: primele leziuni se constată la lotul de animale sacrificate la 4 luni. Se evidențiază atrofia epidermului, edem intens în cortionul papilar cu abundență de nuclei în fanere (figura 107), condensarea moderată a structurilor colagene cu prezența unei populații celulare polimorfe histiopoliblastice în dermul superficial și profund (fig. 108). Rețeaua reticulică este prezentă, evidențiind o ușoară diminuare a argentofiliei fibrilare (fig. 109).

Colorația pentru elastic arată, la animalele sacrificate la 4 luni, păstrarea în limite cvasi-normale a acestei rețele fibrilare (figura 110).

Colorația pentru mucopolizaharide arată la lotul de animale sacrificate la 4 luni, păstrarea, în general, atât sub aspect cantitativ cât și ca dispoziție spațial topografică a acestor compuși în limite normale, relevându-se doar unele inegalități teritoriale, îndeosebi existând o diminuare a lor în dermul profund (figura 111).

La animalele sacrificate la 6 luni, colorația V. G. indică o atrofie a epidermului cu condensarea în grad moderat a fibrelor colagene, ușoara diminuare a anexelor, existența de infiltrate limfopoliblastice în grad redus și existența în hipoderm a unor procese incipiente de endotelită arteriolară (figura 112).

Colorația Gomori arată îngroșarea rețelei reticulice cu diminuare moderată a argentofiliei fibrelor reticulare ce își păstrează dispoziția spațial topografică, îndeosebi în jurul fanerelor rămase intacte (figura 113).

Colorația pentru elastic indică la 6 luni doar o ușoară fragmentare și diminuare a rețelei elastice. Mucopolizaharidele apar diminuate în dermul superficial și profund, fiind prezente însă în pereții arteriolelor care, în general, prezintă fenomene de endotelită. Remarcăm, de asemenea, că musculatura dermică și hipodermică începe să prezinte leziuni degenerative, contestabile doar la loturile de animale sacrificate la 6 luni.

Aceste aspecte lezionale le găsim într-un grad mai marcat la animalele ce au decedat după intervalul de 6 luni, supraviețuirea lor maximă atingând termenul de 12 luni.

Leziunile hepatice apar evidente la loturile sacrificate la 4 luni. Se constată în ficat o mare abundență de celule stelate hipertrofiate ce marchează o funcție fagocitară realizată pe seama unor fine granule punctiforme. De asemenea, se remarcă prezența întumescenței tulbure la nivelul unor hepatocite (figura 114). Rețeaua elastică și reticulică



Fig. 107. — Lot e (4 luni). Intestin. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

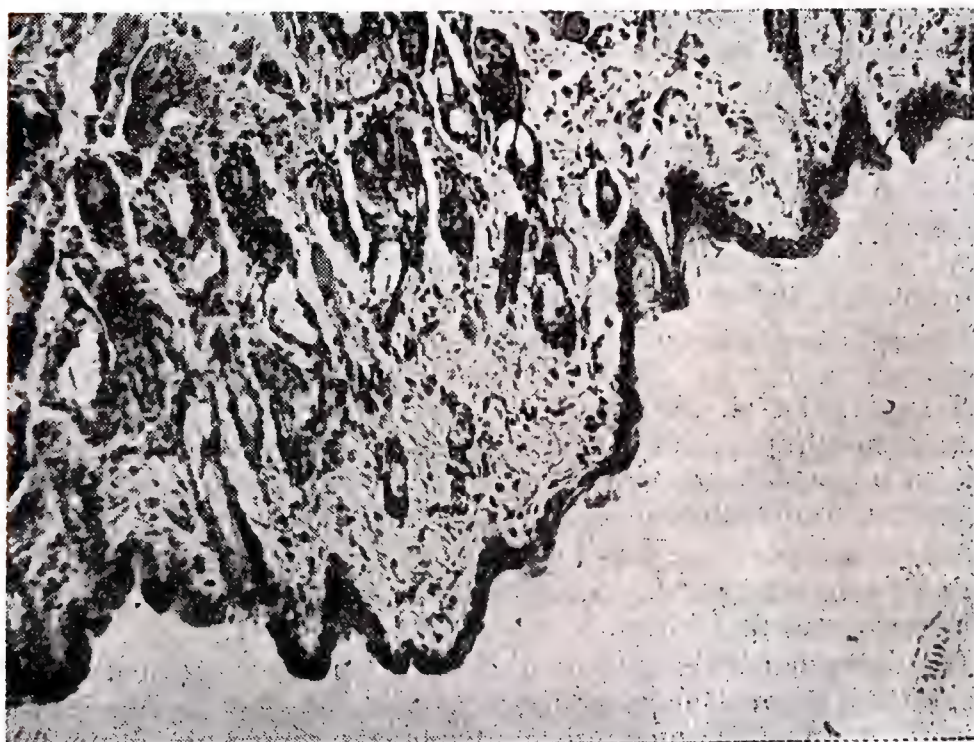


Fig. 108. — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

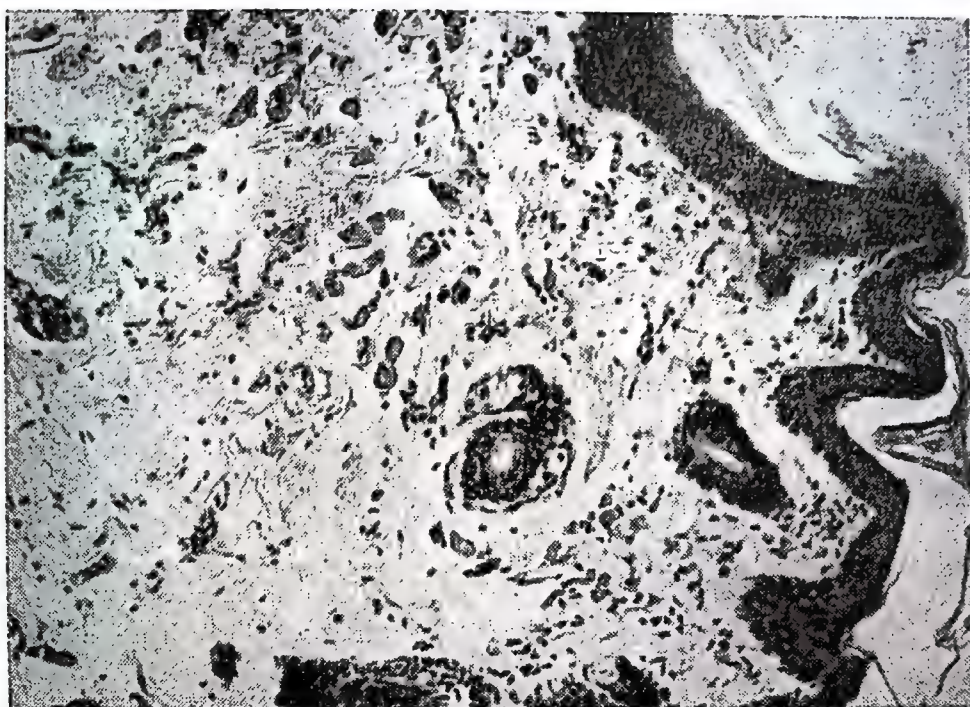


Fig. 109. — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

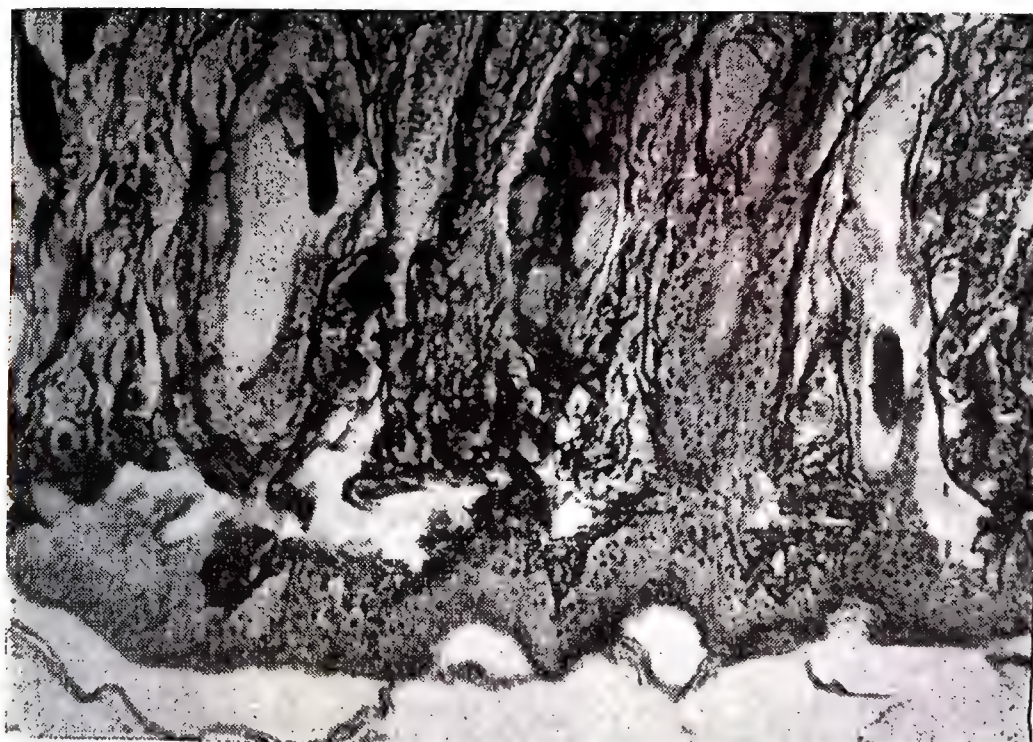


Fig. 110. — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

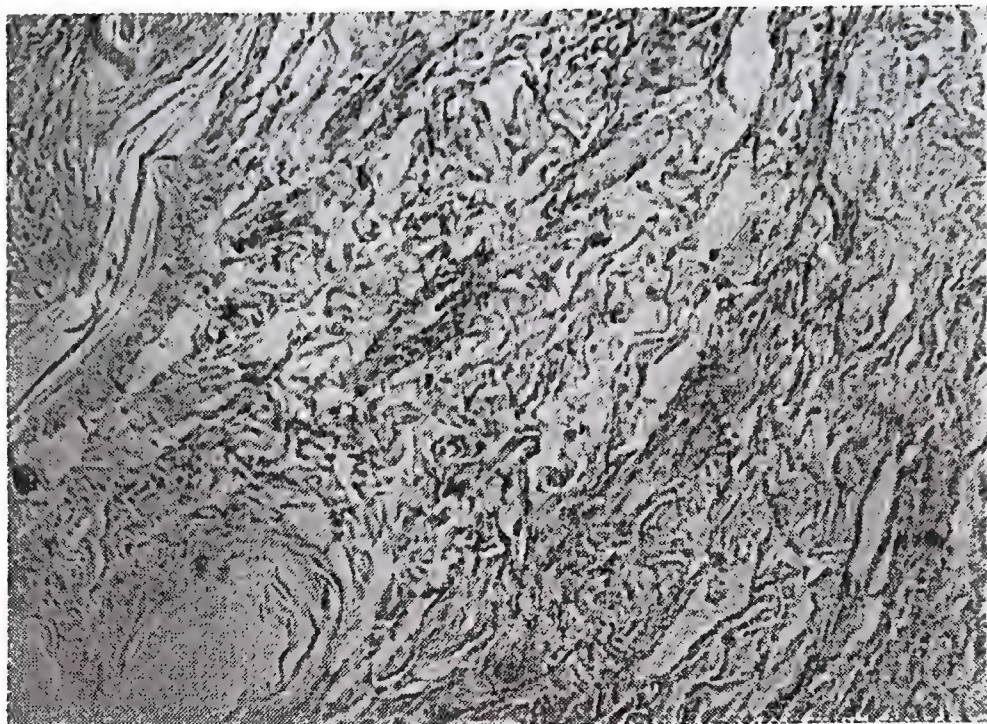


Fig. 111. — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

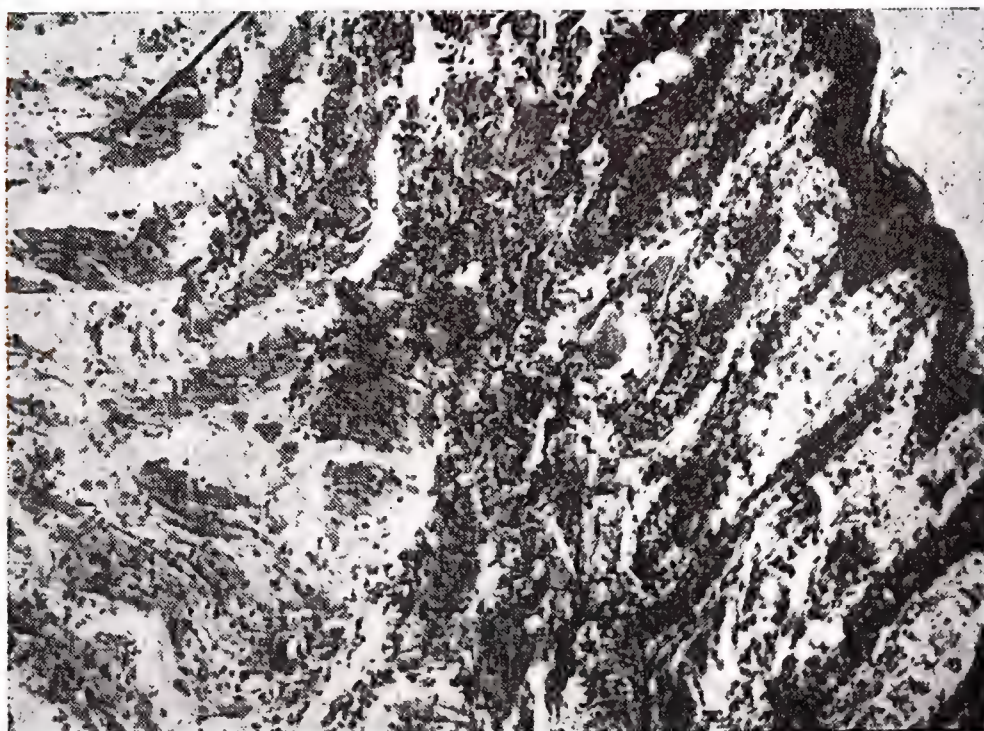


Fig. 112. — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

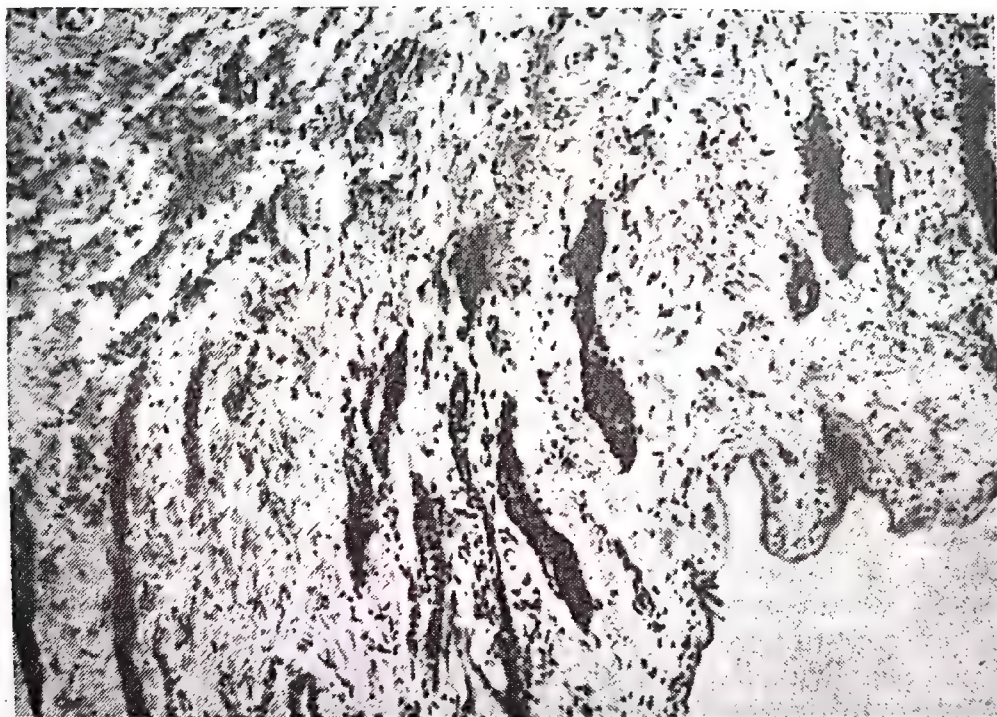


Fig. 113. — Lot f (6 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

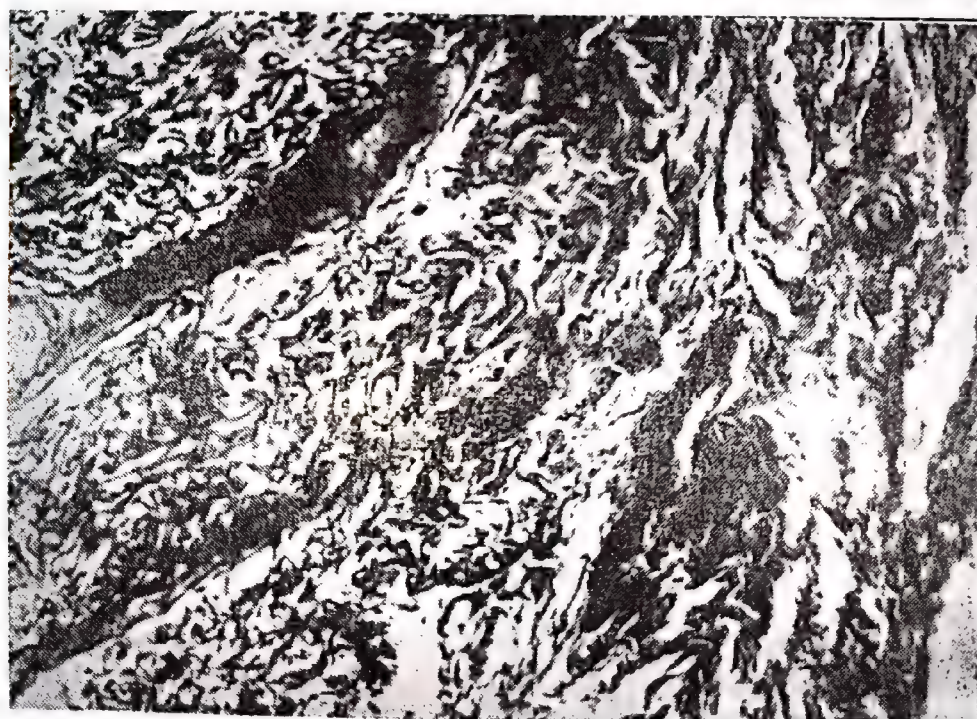


Fig. 114. — Lot f (6 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

cît și histoarhitectonica mucopolizaharidelor în acest stadiu se păstrează în limite normale.

La animalele sacrificate la 6 luni, la nivelul ficatului se constată excesul de elemente histiopoliblastice. Se observă detritus nuclear cu inegalități de volum, formă și colorabilitate. Se remarcă tendința la dezintegrare hepatocitară, unele dintre epiteliile fiind denucleate și ajunse la un stadiu total dezorganizat. De asemenea, există zone de steatoză ajunse pînă în etapa de chisturi grase, și o hiperplazie a elementelor kupfferiene (figura 115). Rețeaua elastică este foarte fin diminuată iar rețeaua reticulinică afectată într-un grad mai marcat, este îngroșată și pe alocuri fragmentată. Mucopolizaharidele sînt ușor diminuate cantitativ și dispuse neomogen. La nivelul plămînului, leziunile devin evidente abia la 6 luni, cînd apare o ușoară fragmentare a rețelei elastice însoțită de hiperemie arterială, asociată cu edem periarterial și cu o populație polimorfă celulară în regiunile vecine (figura 116). În stadiile mai avansate, la animalele care au murit depășind perioada de 6 luni, se constată o afectare mai marcată a elasticului pulmonar, îndeosebi a celui alveolar, însoțită de un exces de elemente histiopoliblastice în interstii, asociată cu un conținut intens descumativ în alveole (figura 117). Colorația pentru mucopolizaharide la animalele sacrificate la 6 luni nu indică modificări semnificative, cu excepția diminuării lor într-un grad moderat în anumite zone, îndeosebi perivascular. Colorațiile pentru fibrele colagene relevă modificări inconstante în sensul unei sporiri pe alocuri a elementelor fibrilare colagene. Rețeaua reticulinică la nivelul plămînului în stadiile tardive indică o diminuare a argentofiliei. Leziunile musculare se fac evidente la loturile sacrificate la 4 luni. Astfel, se observă prezența unor fibre pe cale de fragmentare și care au pierdut structura transversală, fiind omogenizate (figura 118). Într-un stadiu mai avansat la loturile sacrificate la 6 luni se observă cum unele fibre musculare par a fi înlocuite de un material slab structurat care prezintă vacuole inegale. Nucleii pot fi grupați ca elemente în continuare unul față de altul, dînd impresia de a precede o diviziune directă (figura 119). Numeroase fibre musculare prezintă un conținut granular PAS pozitiv fiind disociate de edem și relevînd procese de endotelită arteriolară cu prezența infiltrațiilor perivascular (figura 120). Proliferarea colagenă este în grad moderat. Lezarea elasticului apare în stadiu incipient doar la animalele sacrificate la 6 luni, și se caracterizează prin diminuarea sa globală, ușoară fragmentare, structurile elastice arteriolare fiind conservate (figura 121). La nivelul rinichilor, leziunile apar abia la 6 luni, și se caracterizează printr-o hiperemie relativ marcată a glomerulilor, spațiul consulat se prezintă cu celule parietale hipertrofiate, iar nefronii relevă modificări nucleare pînă la cariopicnoză, îndeosebi în nefronul proximal și distal (figura 122). Elasticul renal apare diminuat global cu fragmentări la nivelul limitantei externe glomerulare. Nu se constată modificări semnificative privind substanța colagenă propriu-zisă. La nivelul splinei se remarcă o hiperplazie de tip limfoid, iar rețeaua elastică apare bine conservată chiar și la loturile de animale sacrificate la 6 luni. Nu se constată tulburări sub aspect cantitativ și ca distribuție privind compoziția mucopolizaharidică. La nivelul cordului leziunile apar numai la animalele sacrificate la 6 luni. Complexul lezional relevă omogenizarea

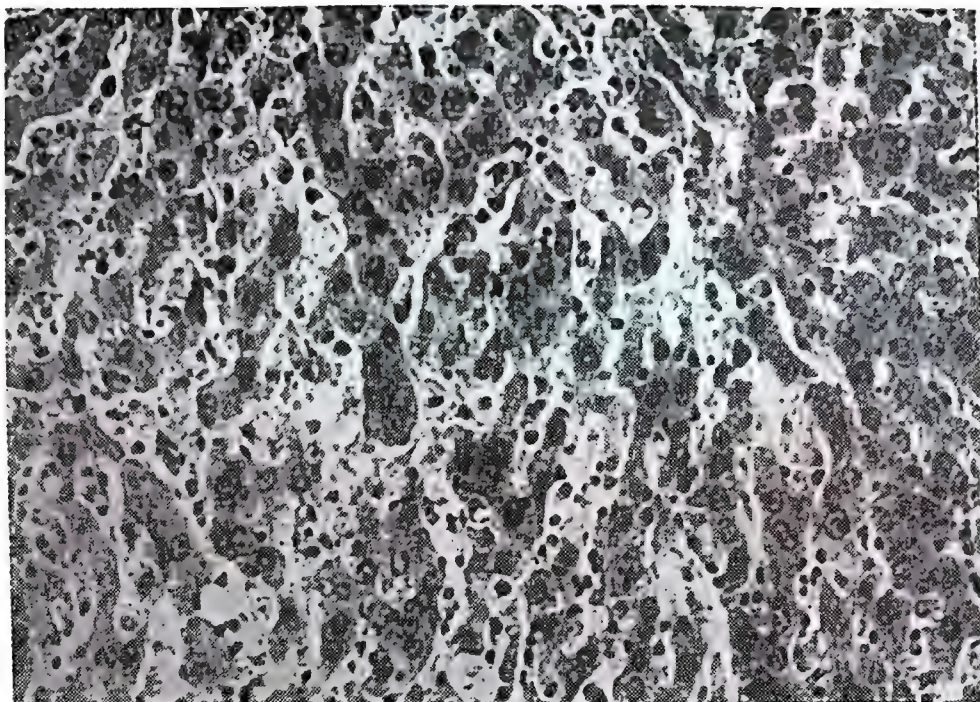


Fig. 115. — Lot f (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicație în text.

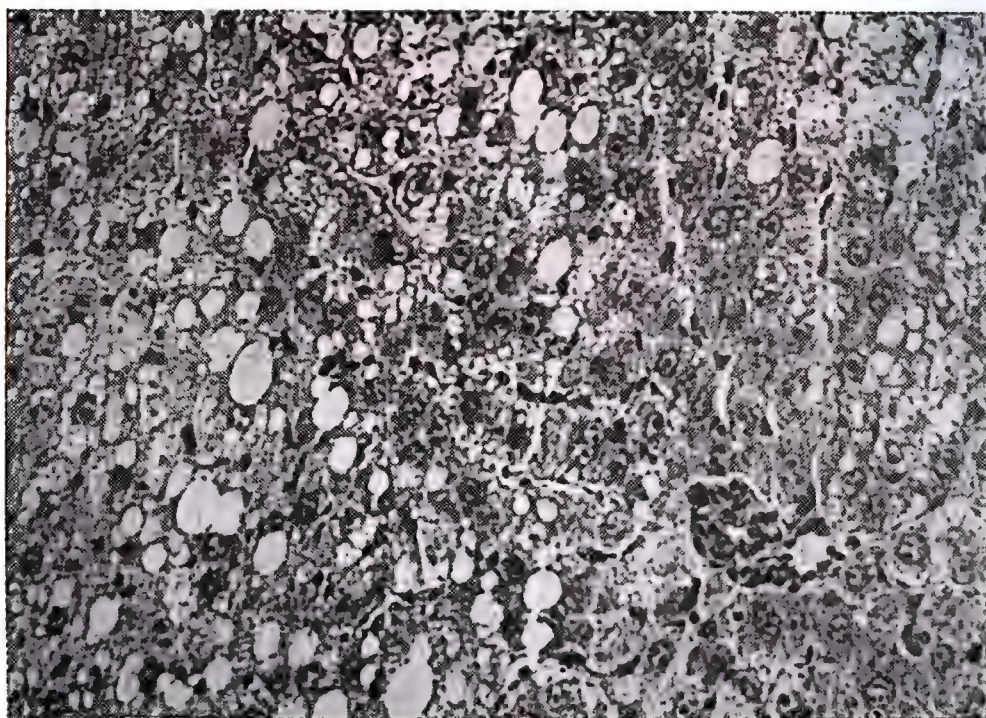


Fig. 116. — Lot f (6 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

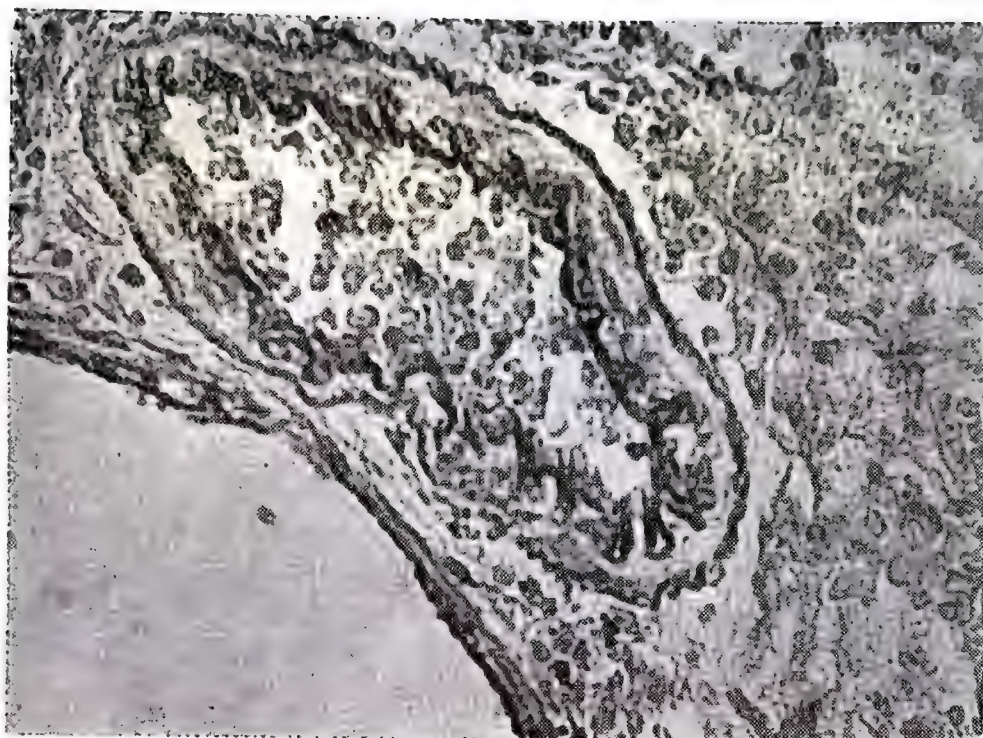


Fig. 117. — Lot f (6 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

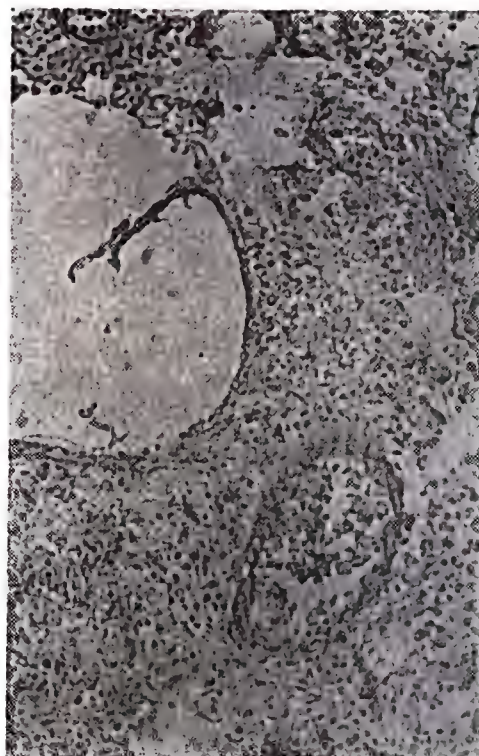
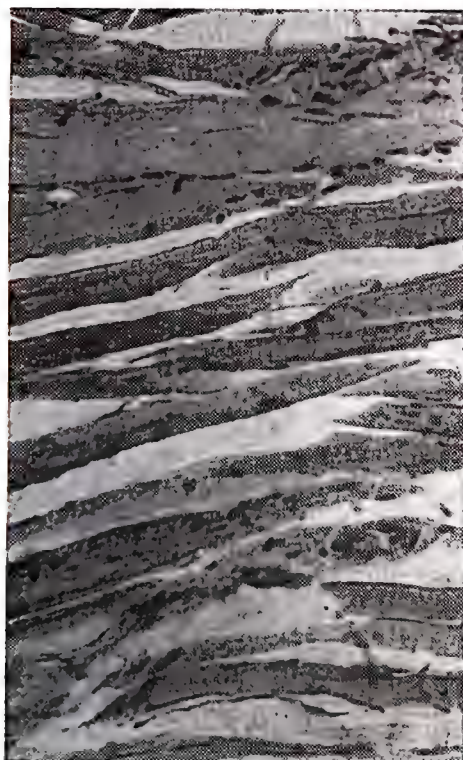


Fig. 118. — Lot f (peste 6 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 119. — Lot f (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

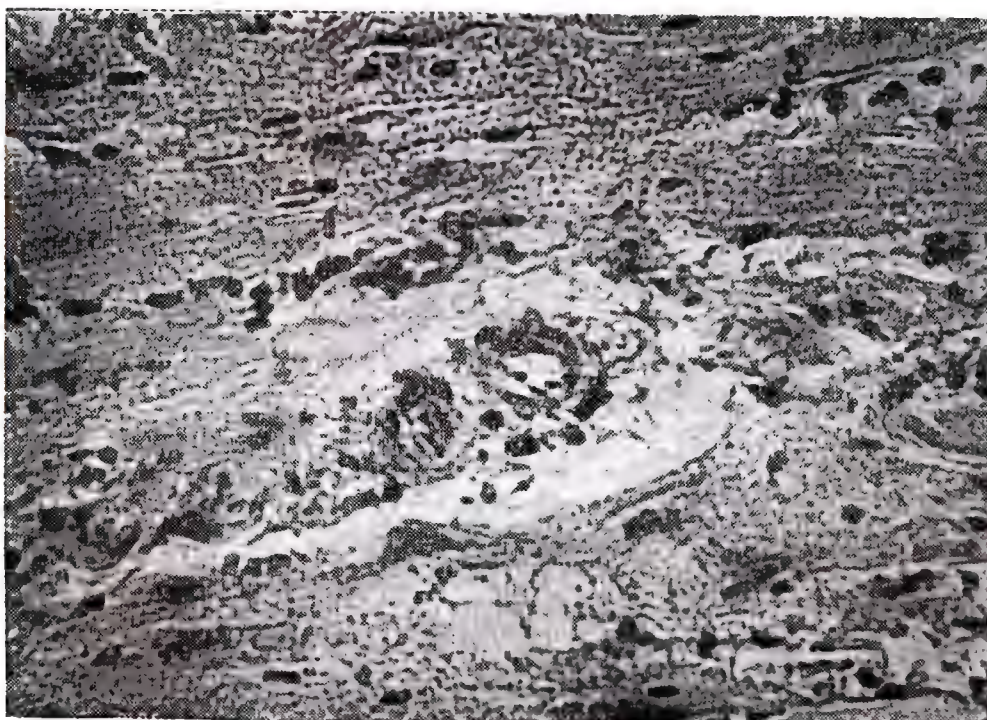


Fig. 120. — Lot f (6 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

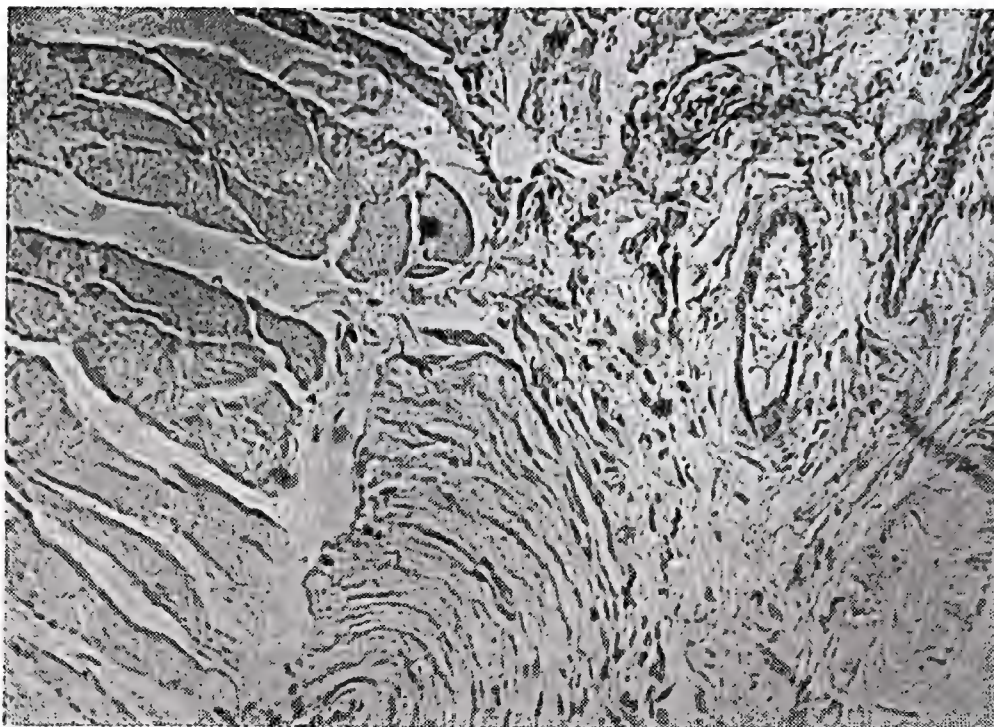


Fig. 121. — Lot f (6 luni). Mușchi striat. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

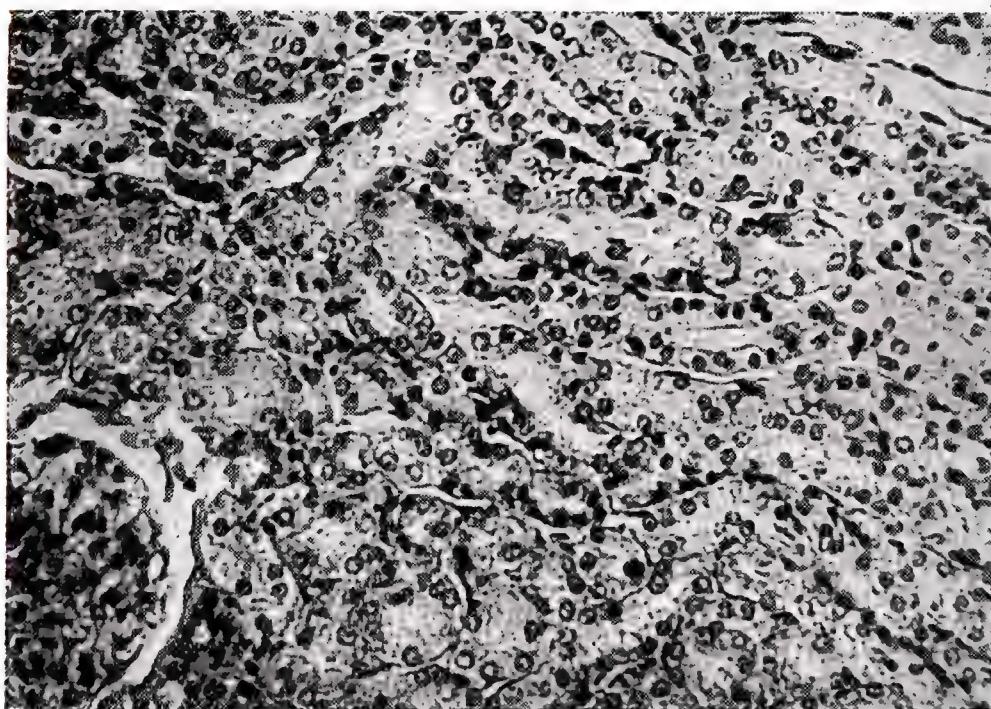


Fig. 122. — Lot f (6 luni). Mușchi striat. Colorație orceină, secțiune 5 microni 10×20. Explicația în text.

pe alocuri a structurii fibrilare cu prezența de infiltrate interstițiale limfopoliblastice (figura 123), și prezența unor procese de endotelită arteriolară. Structurile elastice sînt relativ bine conservate (figura 124). Remarcăm, de asemenea, că rețeaua reticulică este bine conservată iar mucopolizaharidele se găsesc sub aspect cantitativ și calitativ în limite normale, evidențiindu-se doar diminuarea lor la animalele care au decedat în intervalul cuprins între 6 și 12 luni. La nivelul aortei, la animalele care au decedat după intervalul de 6 luni se constată fragmentări moderate ale lamelelor elastice (figura 125). Leziunile intestinale se caracterizează prin apariția unei fibroze ce se evidențiază la animalele sacrificate la 6 luni.

f) CONJUNCTIVOZĂ DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU STIMULARE IMUNĂ

S-a lucrat pe un lot de 35 șobolani repartizați după sex ca și în modelele precedente, cărora, odată cu începerea administrării beta-amino-propionitrilului conform schemei menționate în modelele precedente, li s-a efectuat stimularea autoimună după următorul model:

S-a preparat un extract antigenic din piele de șobolan, pregătit prin 7 inoculări intra-musculare și 7 inoculări subcutanate, de cultură vie de streptococ beta-hemolitic grup C (patogen, izolat din angina acută streptococică de la om). Fragmentul de piele se prepară apoi prin depilarea perfectă a regiunii, aseptizarea riguroasă locală cu alcool prelevarea operatorie a fragmentului tegumentar corespunzător zonei de inoculare.

Acest fragment se secționează în fragmente din ce în ce mai mici, se mojarază prelungit în ser fiziologic, realizîndu-se diluția extractului cutanat în proporție aproximativă de 1 la 30—40, se introduce în flacoane de penicilină care sînt apoi sterilizate și păstrate la frigider. Din acest extract, concomitent cu administrarea beta-aminopropionitrilului se inoculează șobolanii cu cîte 1 ml la 2 zile interval, subcutanat, efectuîndu-se în total 20 de inoculări.

Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp, iar prelucrarea histologică s-a făcut în același mod ca și la loturile precedente. Menționăm că supraviețuirile nu au depășit perioada de 5—6 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare relevă următoarele aspecte: primele leziuni apar evidente la animalele sacrificate la interval de 3 luni. Se constată atrofia epidermului și diminuarea marcată a anexelor. De asemenea, există numeroase infiltrate inflamatorii în hipoderm. Țesutul conjunctiv apare condensat într-un grad destul de marcat (figura 126). Fibrele musculare arată tulburări distrofice pînă la dezorganizare. Pereții arteriolari sînt tumefiați, omogenizați, cu ștergerea deosebirilor din medie și cu un material fibrino-hematic conglomerat în lumen. Endoteliul absent în unele porțiuni (figura 127). Colorația V. G. indică în această perioadă fibroza accentuată a dermului cu dispariția dermului papilar și ușor edem (fig. 128). Colorația pentru elastic arată la nivelul dermului superficial diminuarea și fragmentarea rețelei elastice care se mai păstrează uneori îndeosebi în jurul anexelor (figura 129). Aceleași leziuni ale elasticului se constată și în dermul profund (figura 130). Colorația pentru



Fig. 123. — Lot f (6 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

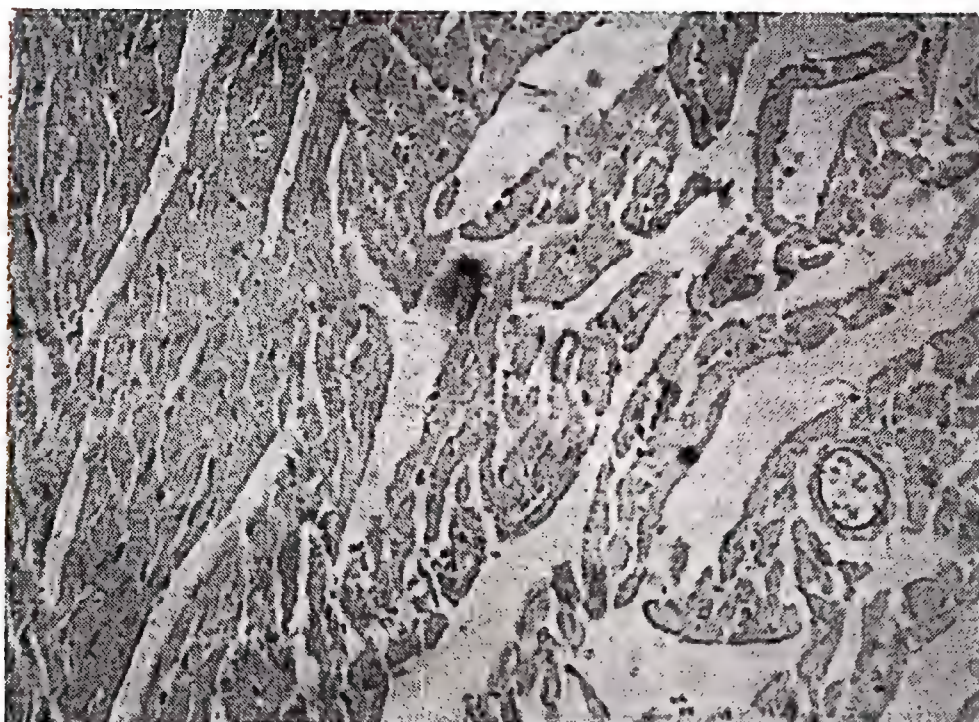


Fig. 124. — Lot f (6 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

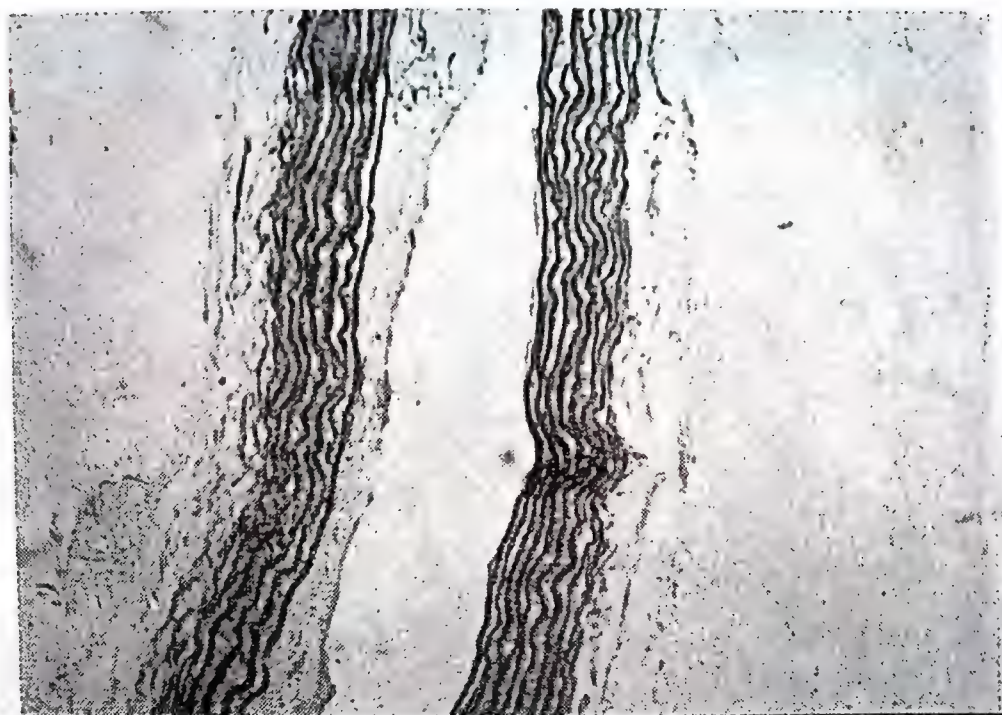


Fig. 125. — Lot f (6 luni). Miocard. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

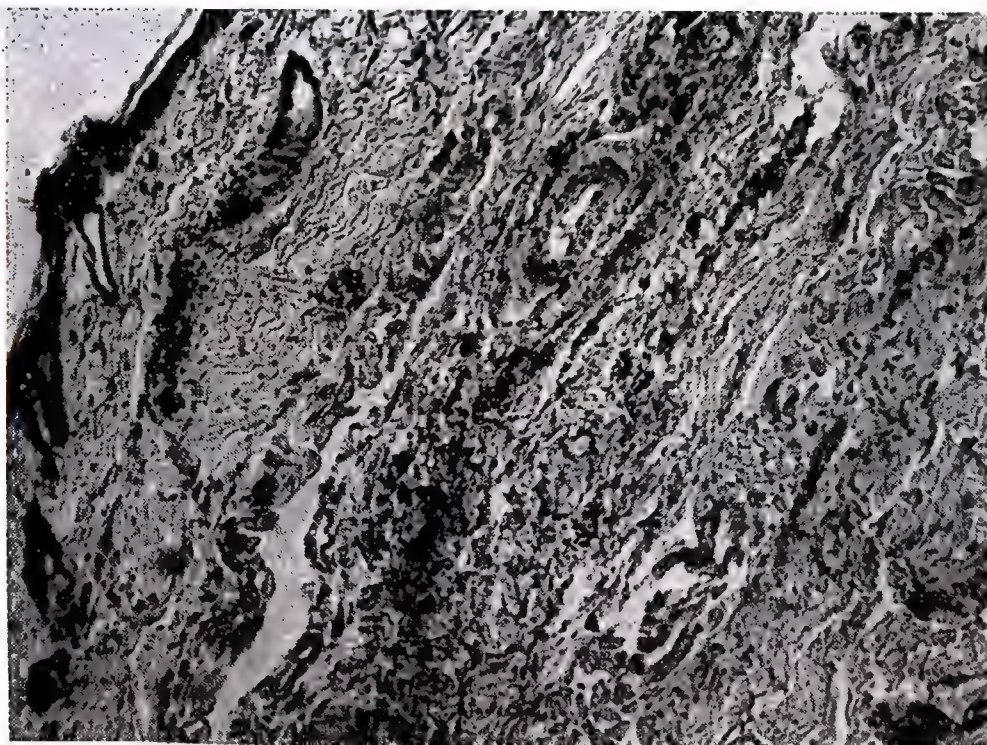


Fig. 126. — Lot f (peste 6 luni). Aortă. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

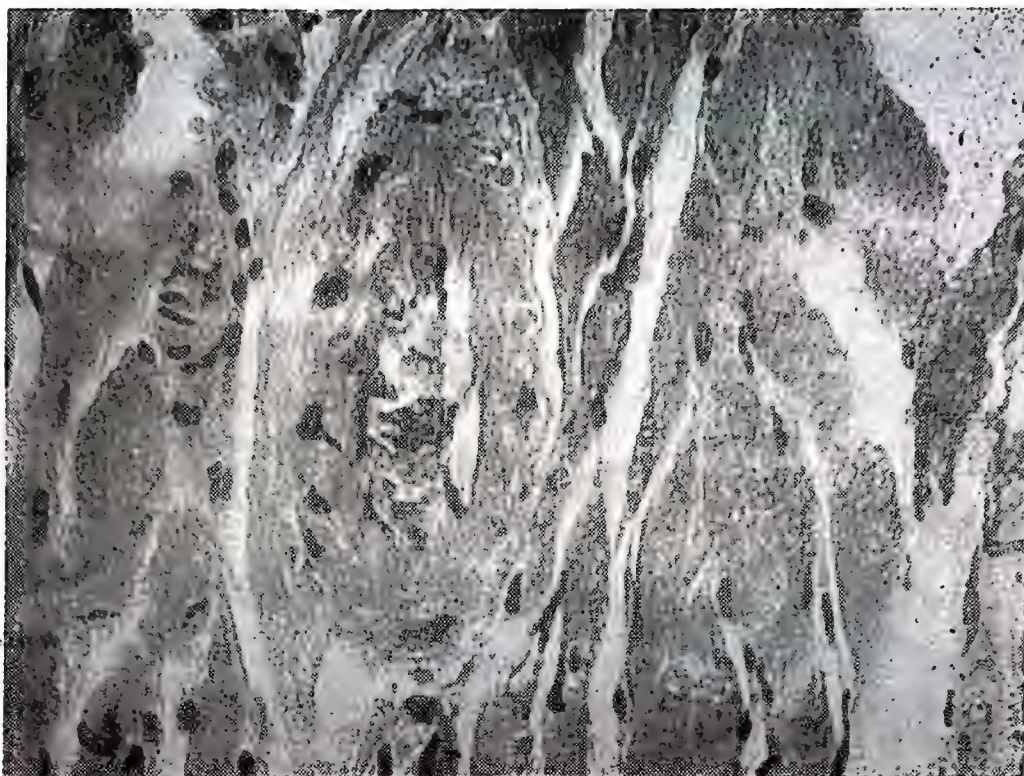


Fig. 127. — Lot g (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 128. — Lot g (3 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 129. — Lot g (3 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.



Fig. 130. — Lot g (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

mucopolizaharide indică scăderea globală a acestora la nivelul dermului superficial și profund (figura 131). Cu toate acestea, la intervalul de 3 luni, la acest lot, în pereții arteriolarari se păstrează PAS pozitivitatea (figura 132). La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile sînt mult mai avansate. Epidermul este complet atrofic, cu dispariția cvasi-integrală a anexelor. Fibroza dermului evidențiată de colorația V. G. este mult accentuată, realizîndu-se veritabile placarde colagene. Musculatura din dermul profund și hipoderm prezintă leziuni distrofice caracterizate prin omogenizarea structurilor și degenerescențe de tip tubular. Țesutul adipos hipodermic este parțial înlocuit cu țesut fibros. Se relevă prezența de numeroase infiltrate limfoplasmocitare. Mucopolizaharidele sînt diminuate, atît la nivelul epidermului superficial și profund, cînd și în straturile consecutive ale arteriolelor aferente tegumentului. Colorațiile pentru elastic, evidențiază dispariția completă a acestei componente fibrilare în dermul superficial și o foarte slabă reprezentare a sa în dermul profund (figura 133). La animalele care au decedat în intervalul cuprins între 4 și 5 luni, termenul maxim de supraviețuire fiind de 5 luni, aceste leziuni sînt mult mai accentuate și ceea ce trebuie relevat este prezența marcată a unei puternice reacții histiocitare.

Leziunile hepatice apar într-o formă incipientă la animalele sacrificate la 2 luni. Se constată astfel o ușoară hiperemie, prezența de celule stelate, hiperplaziate sau hipertrofiate, existența de nuclei bigerminați, pe alocuri distrugerii nucleare și în unele zone hepatocite fin vacuolare (figura 134).

La animalele sacrificate la 3 luni, se constată faptul că în capilarele hepatice apar materiale hepatice variate, celule stelate cu elemente fagocitate, nucleii hepatocitari sînt denși hiperchromi, iar pe alocuri își fac prezența chisturi grăsoase (figura 135). În ce privește rețeaua elastică și reticulinică nu se constată decît ușoare fragmentări în acest stadiu. Mucopolizaharidele sînt ușor diminuate mai ales în spațiile periportale. La animalele care au decedat în perioada cuprinsă între 4 și 5 luni, leziunile sînt mai pronunțate, fiind necesar în același timp a remarca faptul că rețeaua reticulinică este îngroșată și masiv fragmentată iar elasticul este diminuat sensibil. Mucopolizaharidele apar diminuate global, într-un grad relativ intens.

La nivelul plămînului, primele leziuni ale elasticului se observă la intervalul de 2 luni, cînd apar ușoare fragmentări ale elasticului alveolar, cu păstrarea în limite normale a elasticului vascular (fig. 136). La 2 luni se constată fragmentarea și diminuarea accentuată a elasticului alveolar, cu fragmentarea ușoară a elasticului vascular (figura 137), pentru ca la 4 luni și la animalele decedate între 4 și 5 luni elasticul pulmonar să fie total compromis. Remarcăm, de asemenea, că la colorația Van Gieson, la animalele sacrificate la 4 luni se constată apariția de fibre colagene într-un grad marcat și existența septurilor alveolare îngroșate și a unui aflux sporit de poliblaste (figura 138). La nivelul musculaturii leziunile apar încă de la lotul de animale sacrificate la 2 luni. Se constată omogenizarea structurilor, proliferarea fibroasă moderată, abundența infiltratelor interstițiale de tip limfoid (figura 139). La animalele sacrificate la 3 luni, leziunile distrofice sînt mai avansate și, în același timp, se



Fig. 131. — Lot g (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.



Fig. 132. — Lot g (3 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 133. — Lotul g (3 luni). Arteriolă tegumentară. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40 . Explic. în text.

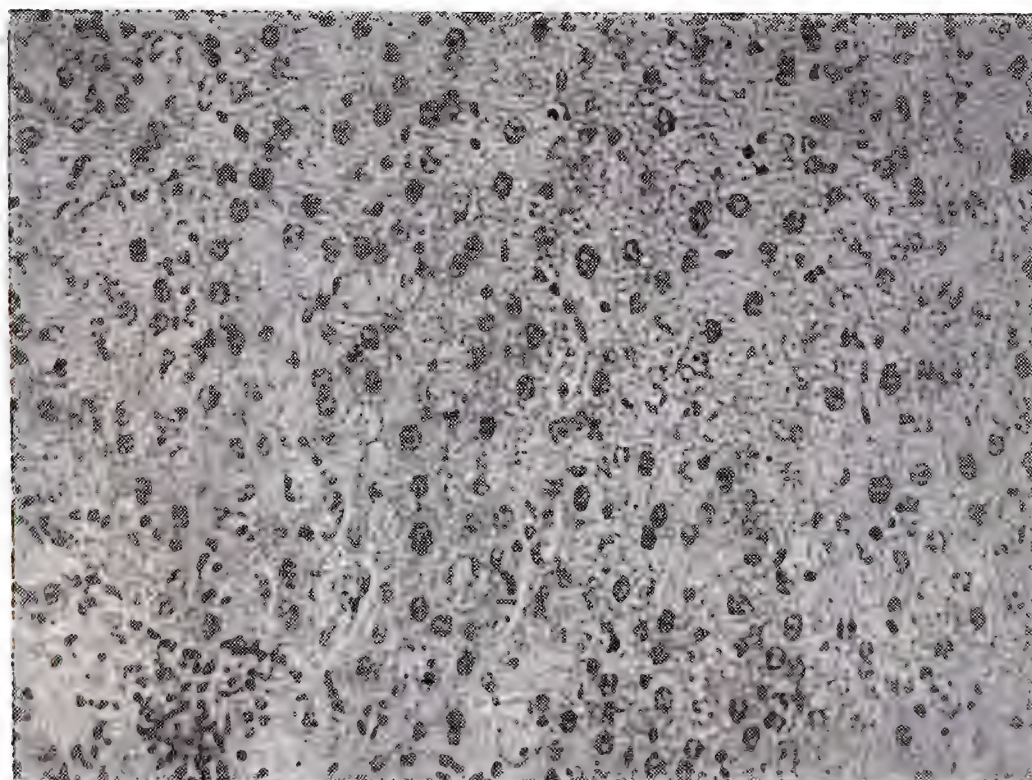


Fig. 134. — Lotul f (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

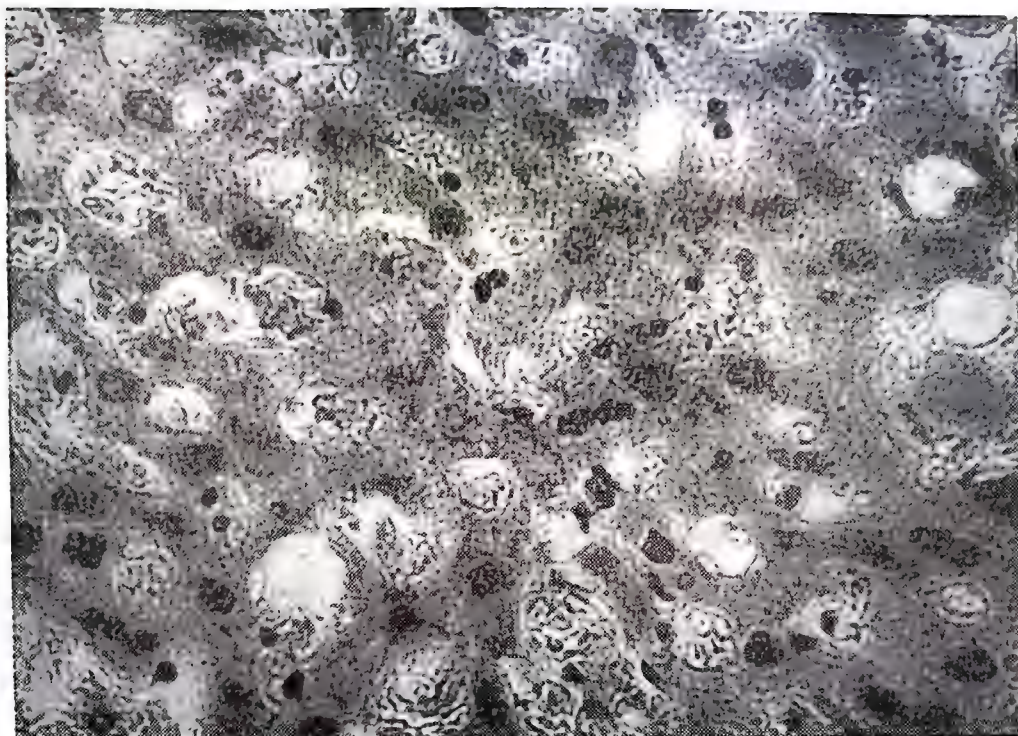


Fig. 135. — Lot g (2 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X10. Explicația în text.

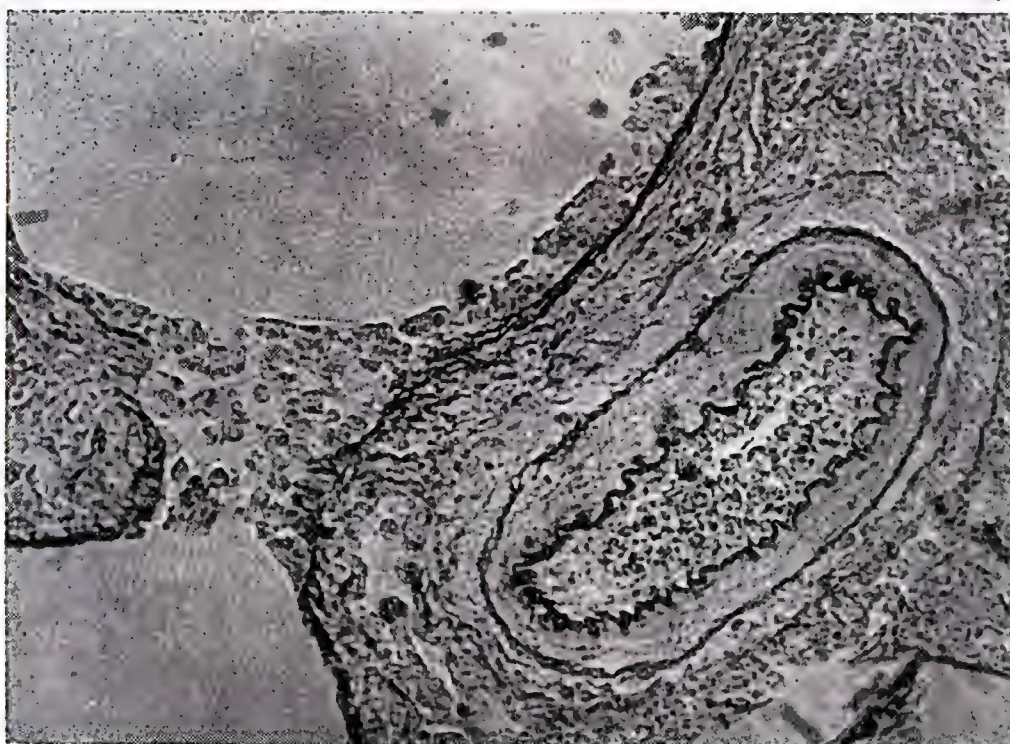


Fig. 136. — Lot. g (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X10. Explicația în text.

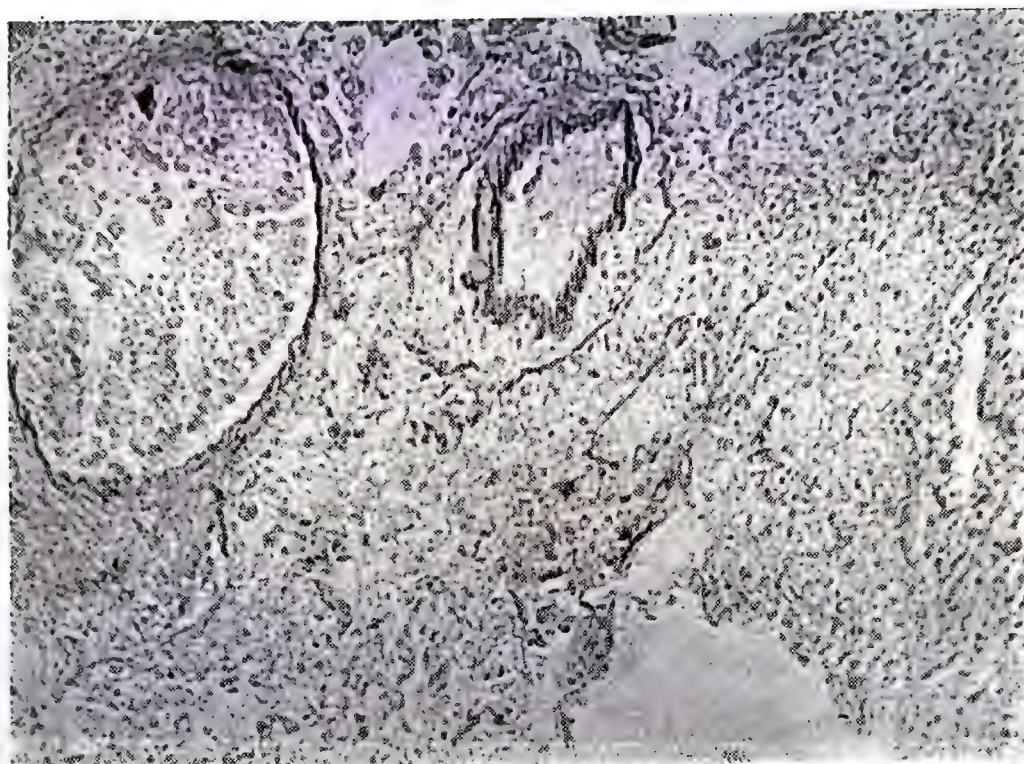


Fig. 137. — Lot g (2 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni.
10×10. Explicația în text.

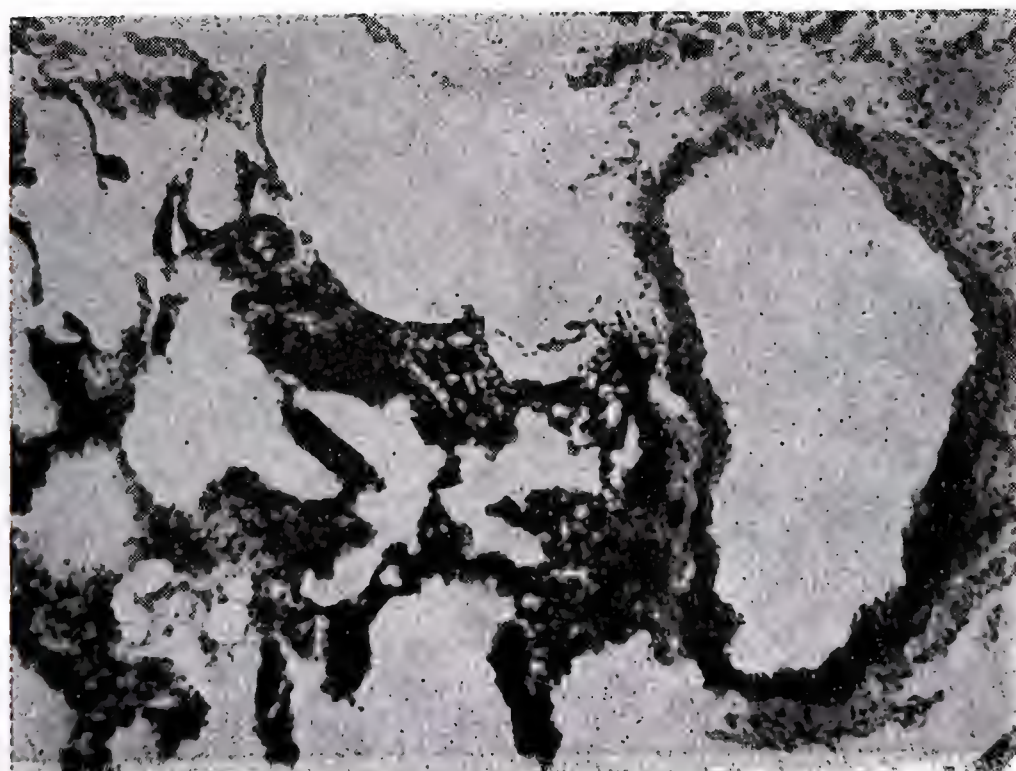


Fig. 138. — Lot g (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni,
10×20. Explicația în text.

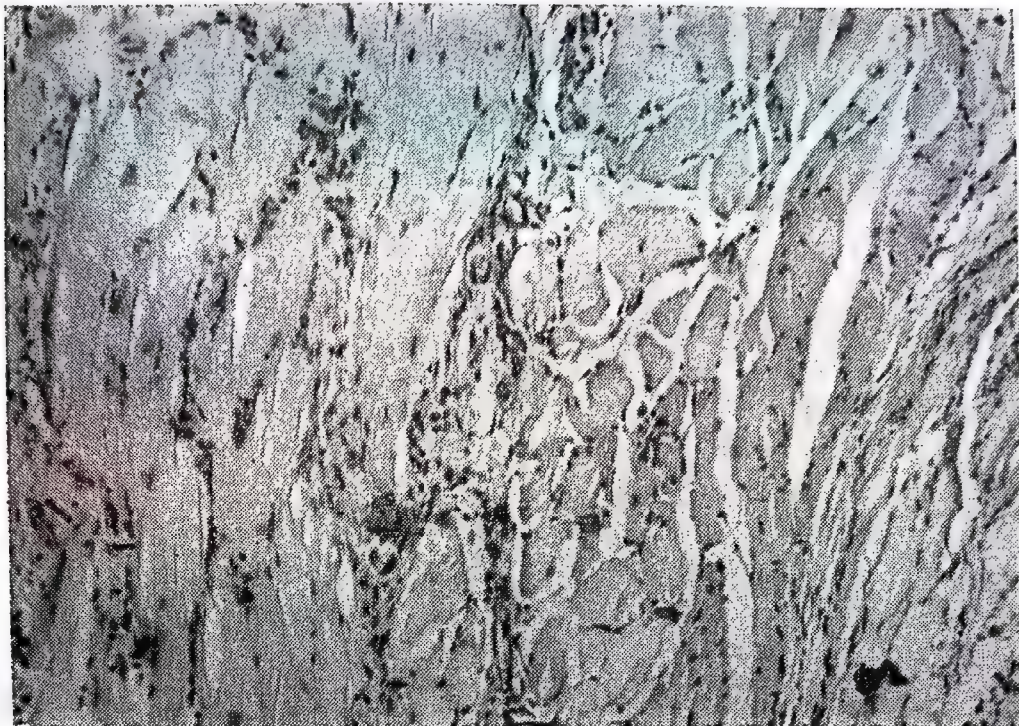


Fig. 139. — Lot g (4 luni). Plămîn. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

constată procese evidente de endotelită arteriolară, însoțite de edem perivascular (figura 140). La animalele sacrificate la 4 luni, apar pe alocuri și aspecte de necroză însoțite de infiltrate limfopoliblastice (figura 141). Elasticul la nivelul musculaturii este diminuat și fragmentat.

În cord, la animalele sacrificate la 3 luni, se constată leziuni distrofice și infiltrate limfohistiocitare (figura 142), însoțite de procese evidente de endotelită cu prezența de histiopoliblaste perivasculare (figura 143). Mucopolizaharidele apar într-o dispoziție neregulată, în unele zone fiind diminuate (figura 144). La nivelul tubului intestinal, se constată leziuni importante. Astfel, se evidențiază o fibroză marcată a submucoasei intestinale însoțită de acumulare de elemente limfoide și procese de endotelită arteriolară (fig. 145). Mucoasa gastrică este, de asemenea, fibrozată (figura 146), iar în submucoasă se constată procese marcate de endotelită arteriolară (fig. 147). La nivelul rinichiului, spațiul glomerular nu prezintă modificări. Pe când tubii contorți apar alterați prin intumescența epitelială. Colorația pentru mucopolizaharide indică diminuarea globală acestora, ca păstrarea lor îndeosebi la nivelul glomerulilor (figura 148). Elasticul în rinichi apare fragmentat îndeosebi în zona limitantei externe glomerulare. La nivelul splinei, se constată o marcată hiperplazie de tip limfoid (figura 149). Mucopolizaharidele relevă zone neomogene unde sînt diminuate într-un grad accentuat. Elasticul este bine conservat. Rețeaua reticulară din splină este fragmentată și îngroșată pe alocuri.

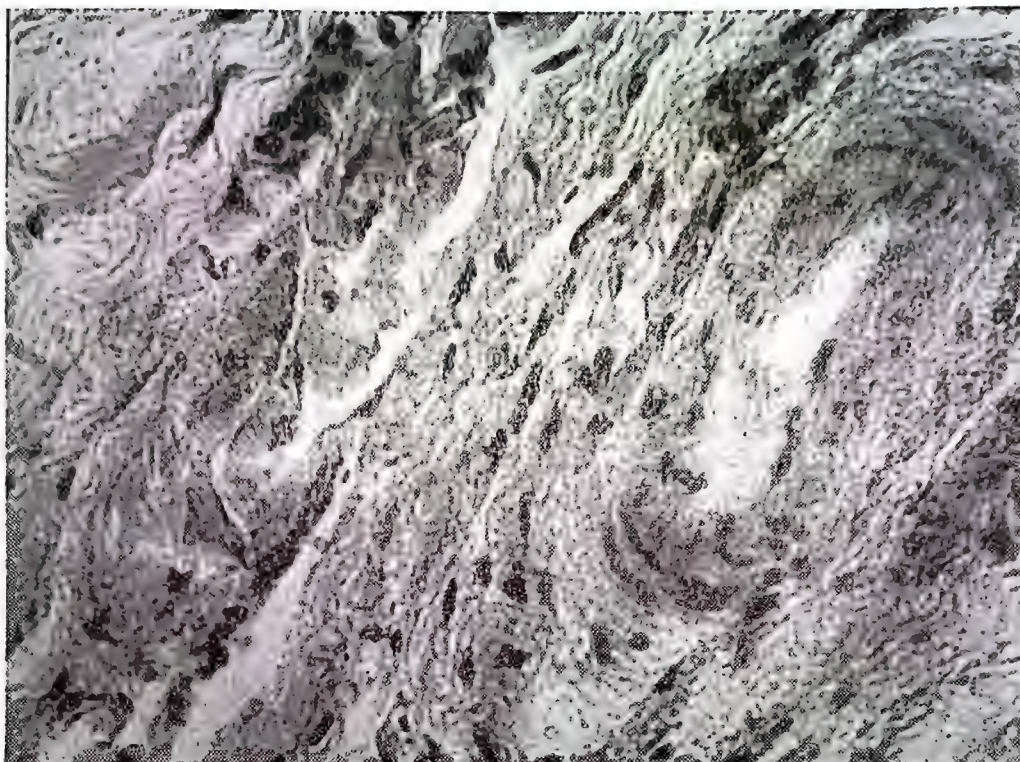


Fig. 140. — Lot g (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

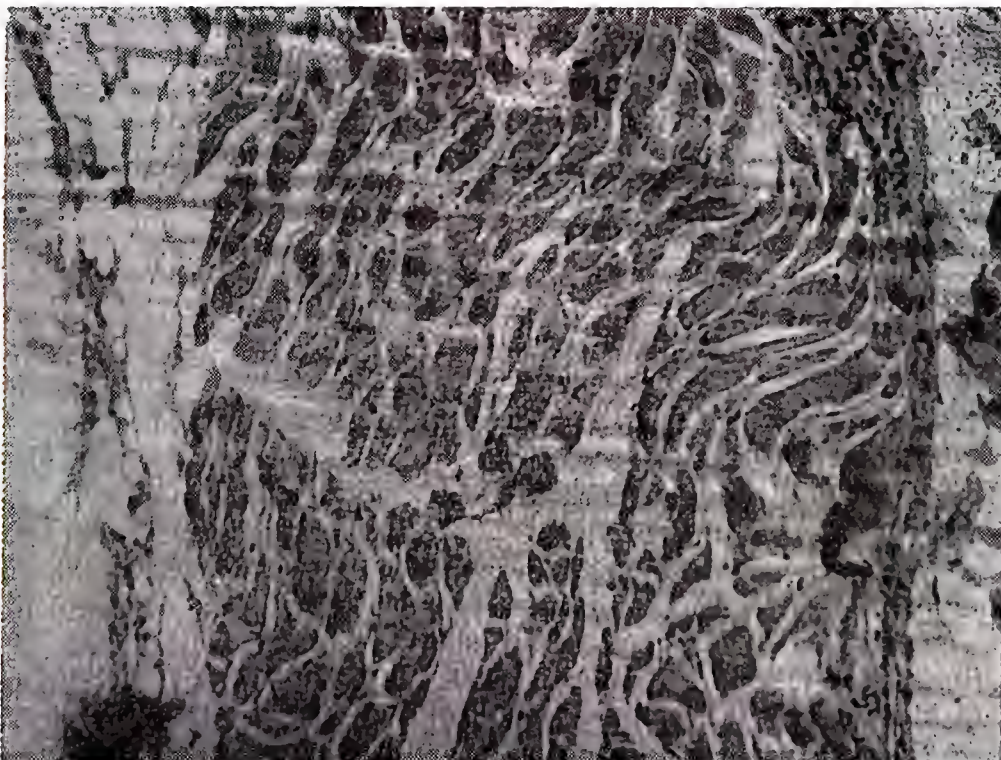


Fig. 141. — Lot g (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

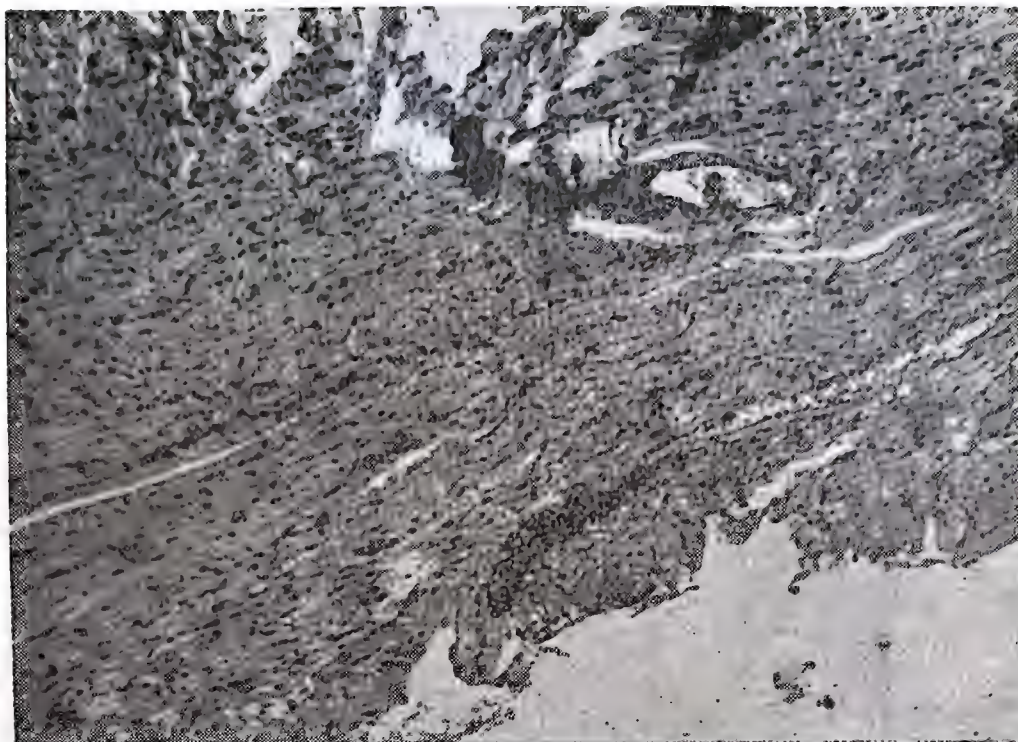


Fig. 142. — Lot g (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

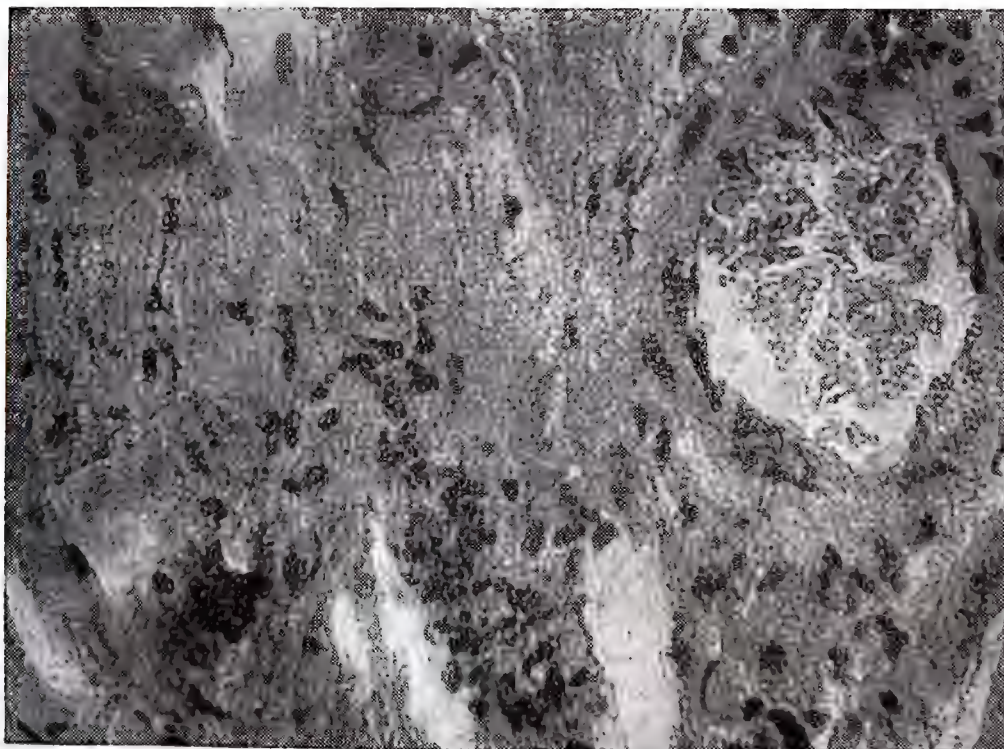


Fig. 143. — Lot g (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

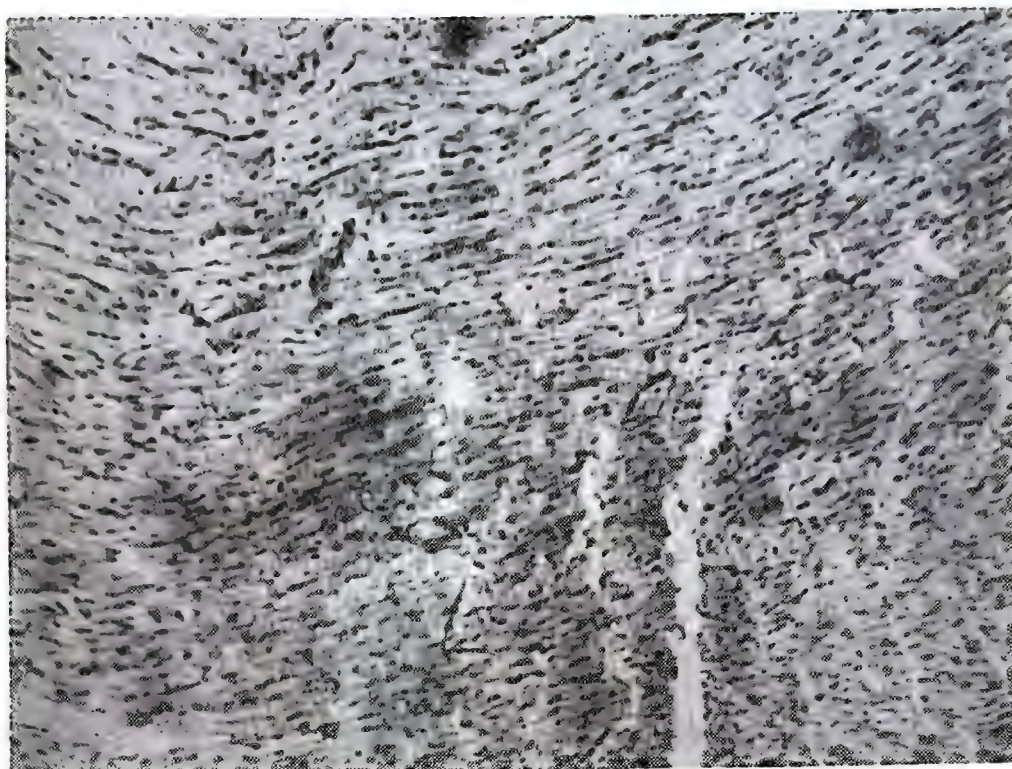


Fig. 144. — Lot g (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

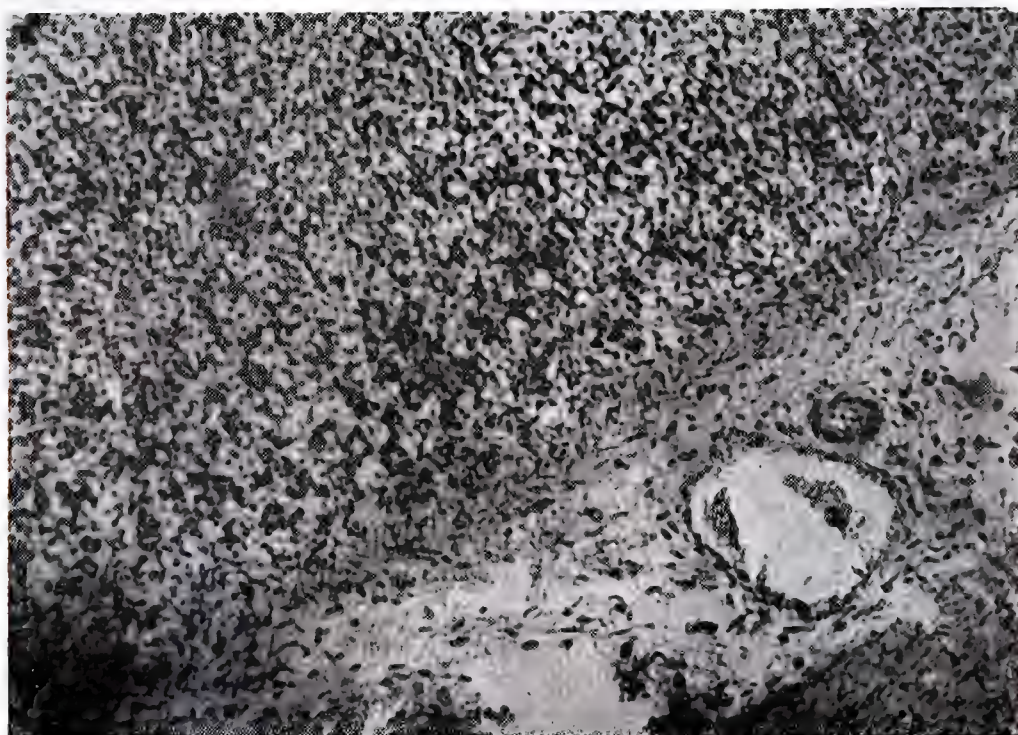


Fig. 145. — Lot g (3 luni). Miocard. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

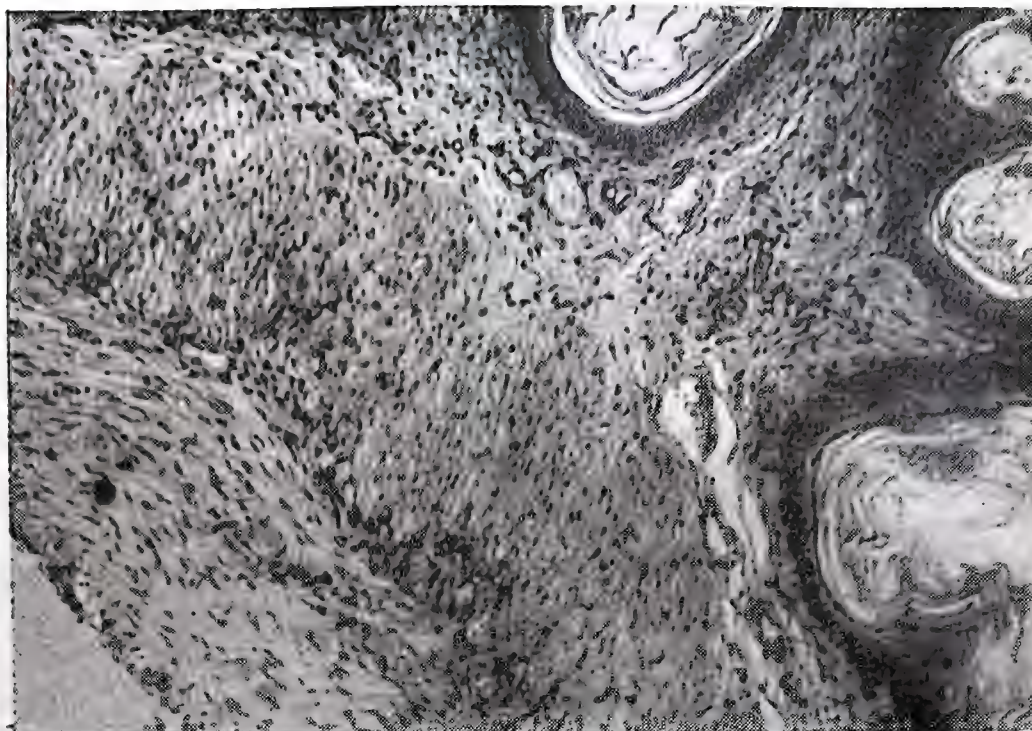


Fig. 146. — Lot g (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 147. — Lot g (4 luni). Stomac. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

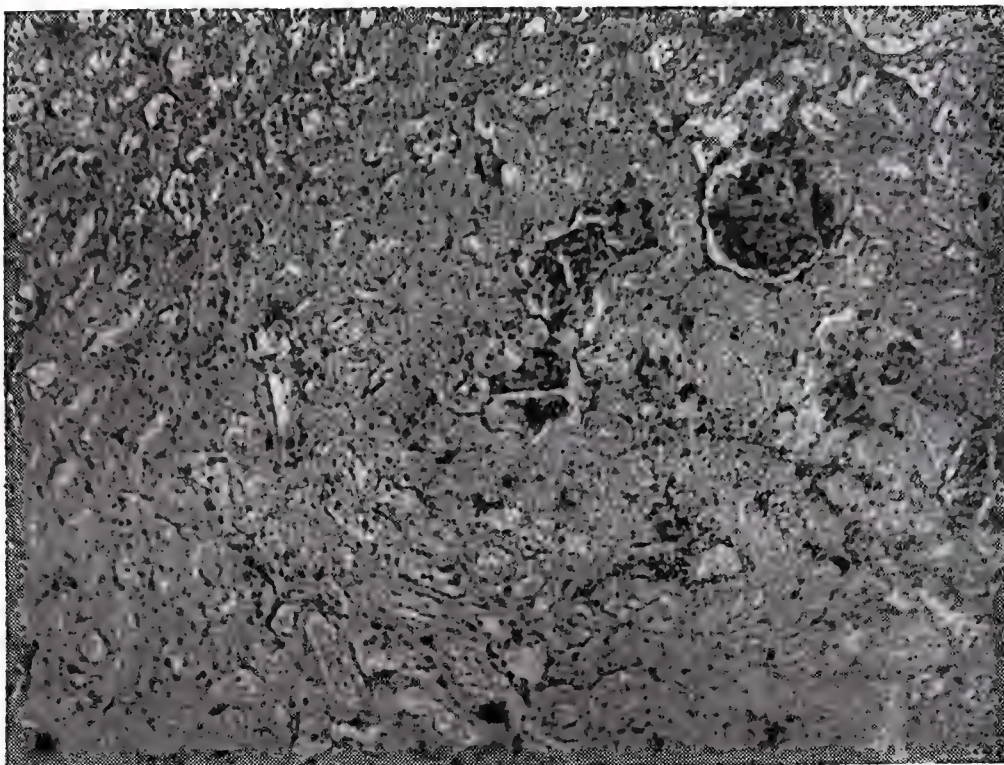


Fig. 148. — Lot g (4 luni). Stomac. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

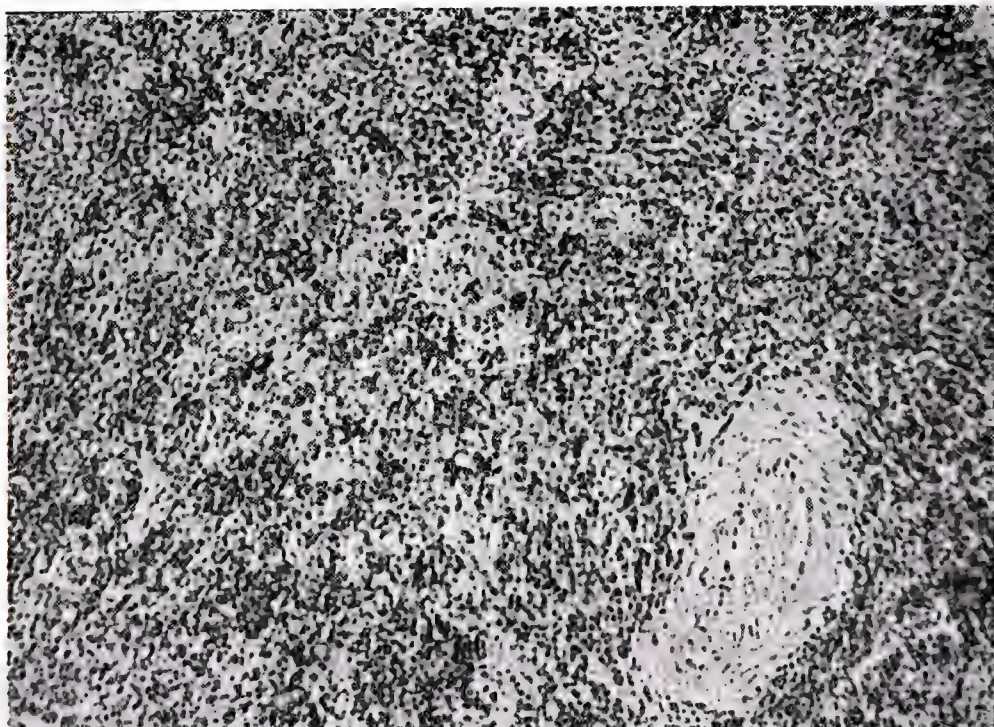


Fig. 149. — Lot g (4 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

La nivelul aortei, la animalele sacrificate la 3 luni se constată fragmentarea lamelor elastice și disocierea lor prin prezența unui edem interstițial (figura 150). Mucopolizaharidele în aortă apar în mod omogen diminuate cantitativ.

g) CONJUNCTIVOZA DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU ADMINISTRAREA DE ADRENALINĂ

S-a lucrat pe un lot de 35 animale repartizate după sex ca și în cazurile precedente, cărora, concomitent cu administrarea beta-amino-propionitrilului conform schemei susmenționate, s-a administrat și adrenalina, după următoarea schemă :

Timp de 45 de zile, perioadă în care s-au efectuat și injecții intra-peritoneale cu beta-amino-propionitril, s-au efectuat la animalele de experiență injecții intra-dermice cu 1 ml din următoarea soluție : adrenalina sol. 1/1000 una fiolă, efedrină hidroclorică 1 fiolă, ser fiziologic steril 1 fiolă a 10 ml. Acest amestec corespunzând per ml unei doze de 0,1 mg adrenalina și 5 mg efedrină. Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp iar prelucrarea histologică s-a făcut în același mod, ca și loturile precedente. Menționăm faptul că animalele au supraviețuit maximum 4 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare este următoarea : primele leziuni se constată la animalele sacrificate la 2 luni. Astfel apare atrofia epidermului cu dispariția dermului papilar iar în dermul mijlociu și profund se observă o infiltrație edematoasă, difuză a materialului fibrocolagen. Abia în straturile profunde se mai disting bine nucleii ca distribuție echi-distantă. Se observă leziuni ale musculaturii dermohipodermice (figura 151). Colorația Gomori indică scăderea argentofiliei și colagenizarea fibrelor reticulare (fig. 152). Colorația pentru elastic arată diminuarea și fragmentarea masivă a rețelei elastice (figura 153), iar mucopolizaharidele apar omogen diminuate cantitativ, într-un grad marcat (figura 154). La animalele sacrificate, la 3 luni dermul superficial este mult subțiat, cel mijlociu edematos, iar cel profund este dens, sărac în nucleii. Se observă diminuarea anexelor. Hipodermul începe să devină fibrozat (figura 155). Musculatura subdermică prezintă leziuni înaintate de dezintegrare a fibrelor musculare ajunse la un aspect granular (figura 156). Se remarcă, de asemenea, prezența de descumări ale intimei arteriolare cu omogenizarea structurii și păstrarea PAS pozitivității (figura 157). Colorația Gomori arată un stadiu mai avansat de colagenizare a fibrelor reticulare. Mucopolizaharidele sînt aproape complet dispărute. Colorația pentru elastic evidențiază dispariția aproape totală a fibrelor elastice ce se mai păstrează doar în dermul superficial, avînd însă un aspect masiv fragmentat și fiind diminuate în mod evident (figura 158).

La nivelul ficatului, leziunile apar destul de precoce. Astfel, la animalele sacrificate la 2 luni se remarcă prezența de capilare turtite, limitate de celule stelate cu material granular fagocitat. Se observă epiteliu cu aspectul de inele în pecete, prin dezvoltarea unei unice vacuole grase. Lipsesc imagini de distrugeri epiteliale în afară de rare coagulari



Fig. 150. — Lot g (4 luni). Splină. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.



Fig. 151. — Lot g (3 luni). Aortă. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

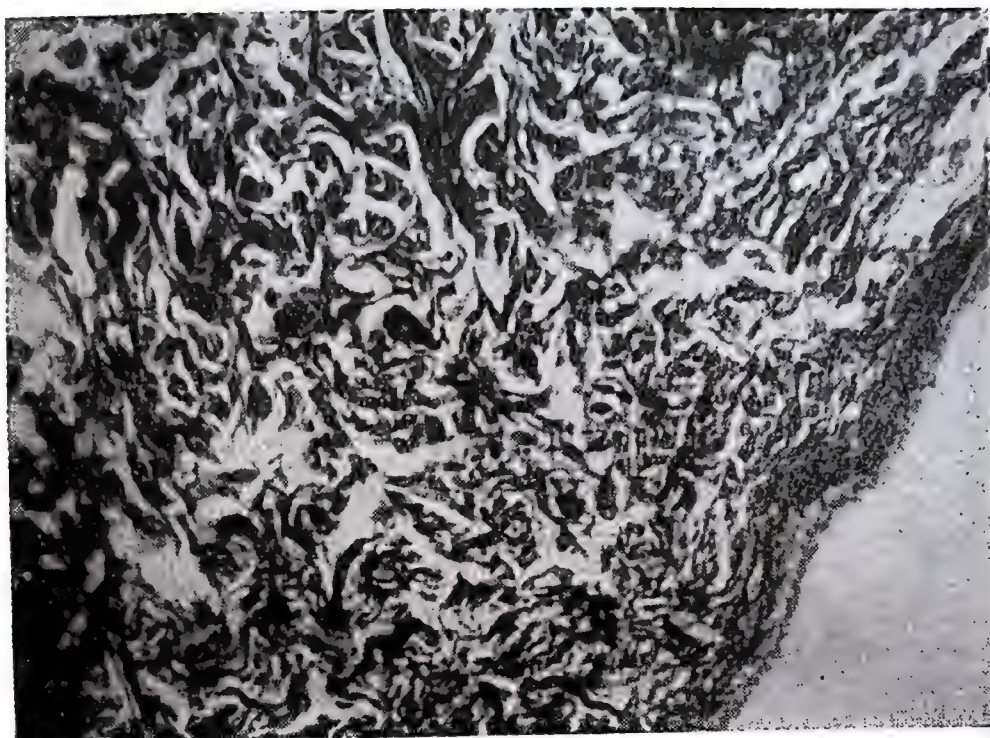


Fig. 152. — *Lot h* (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 153. — *Lotul h* (2 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

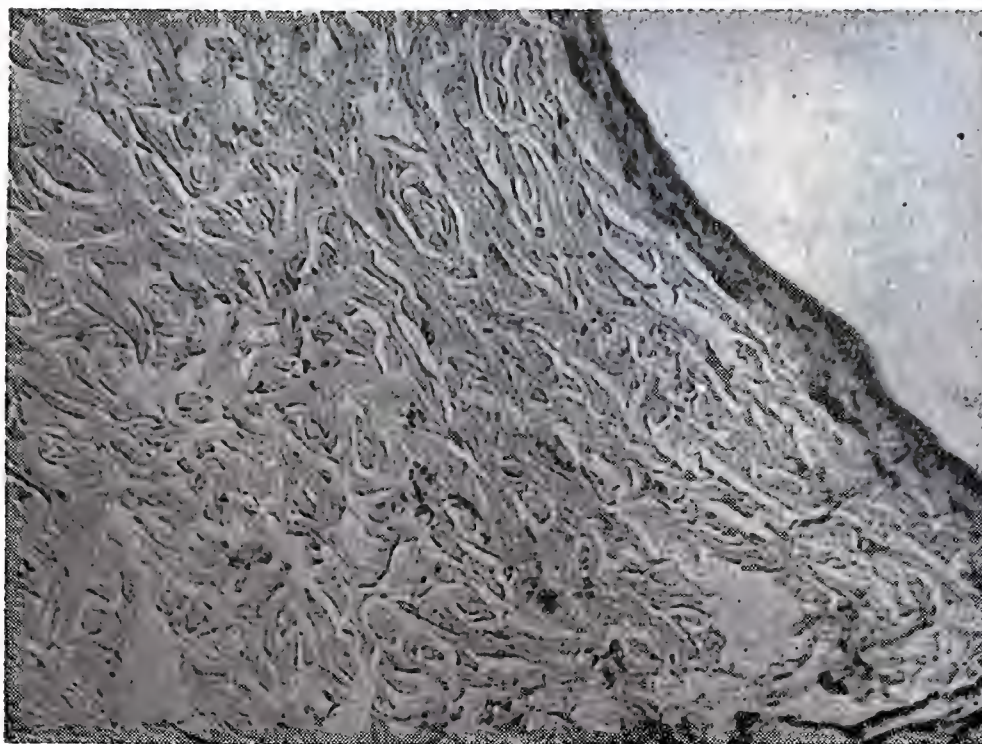


Fig. 154. — Lot h (2 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

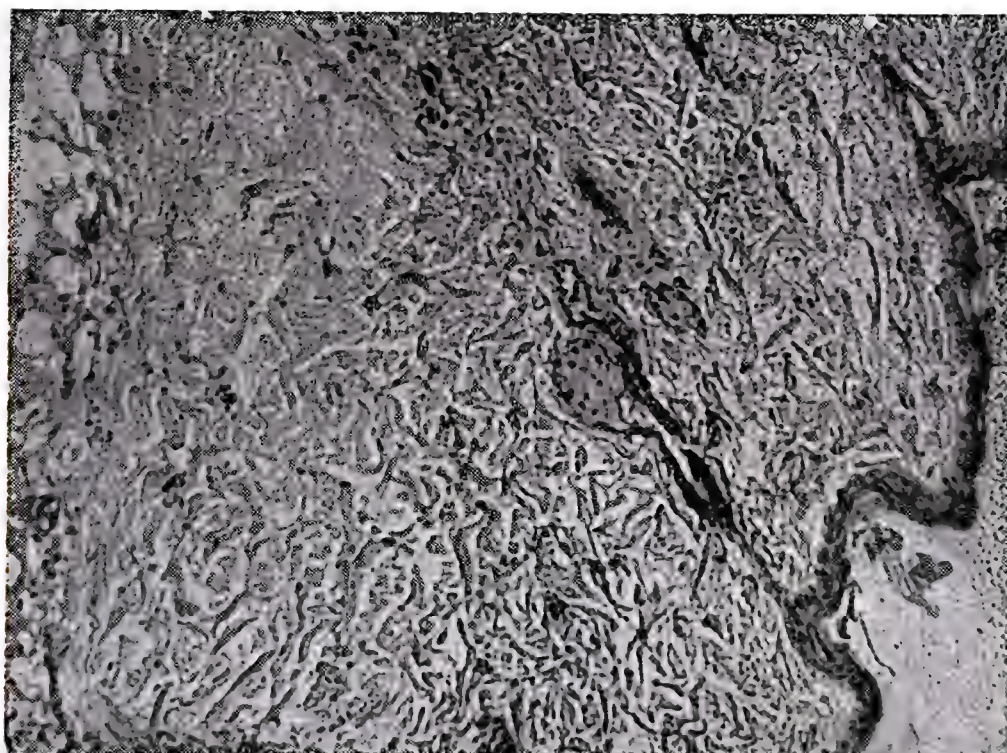


Fig. 155. — Lot h (2 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

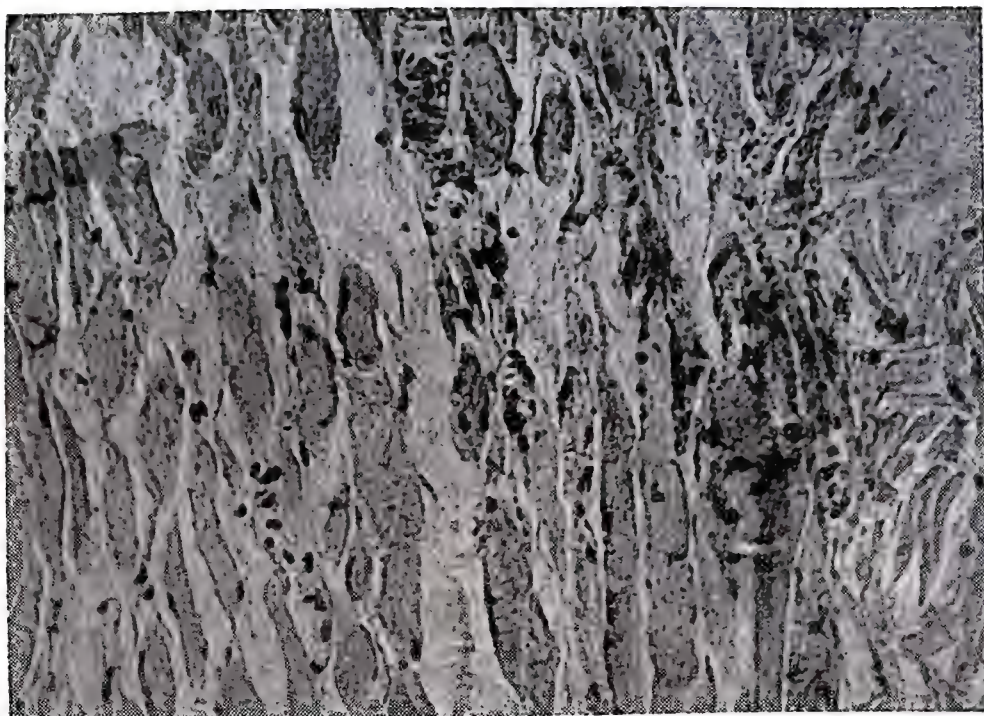


Fig. 156. — Lot h (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

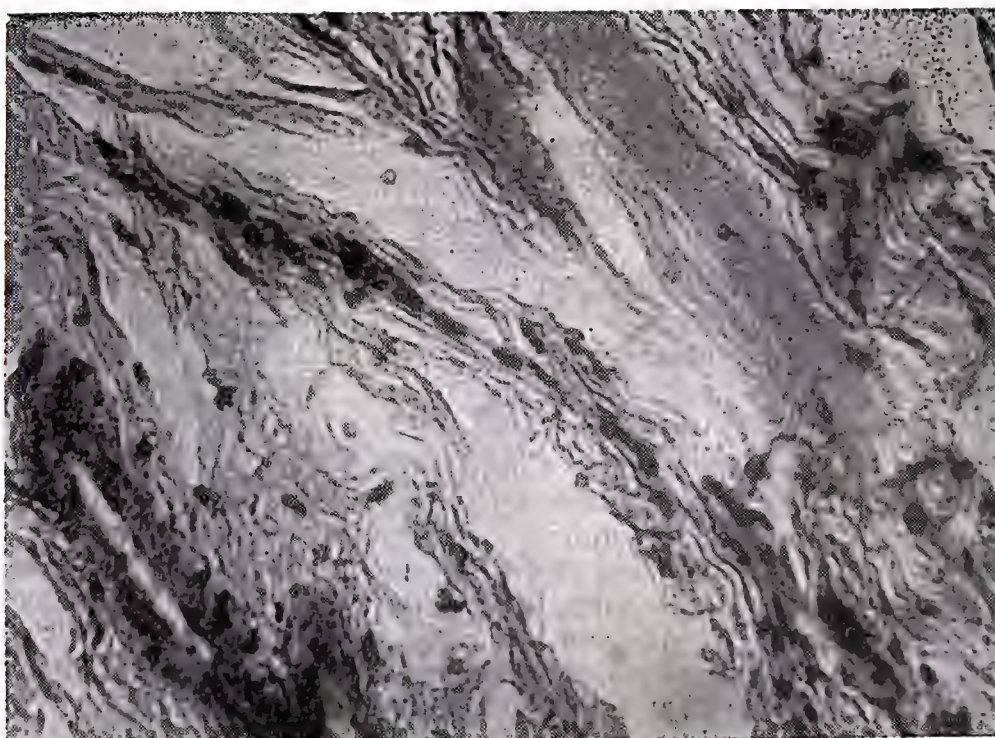


Fig. 157. — Lot h (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

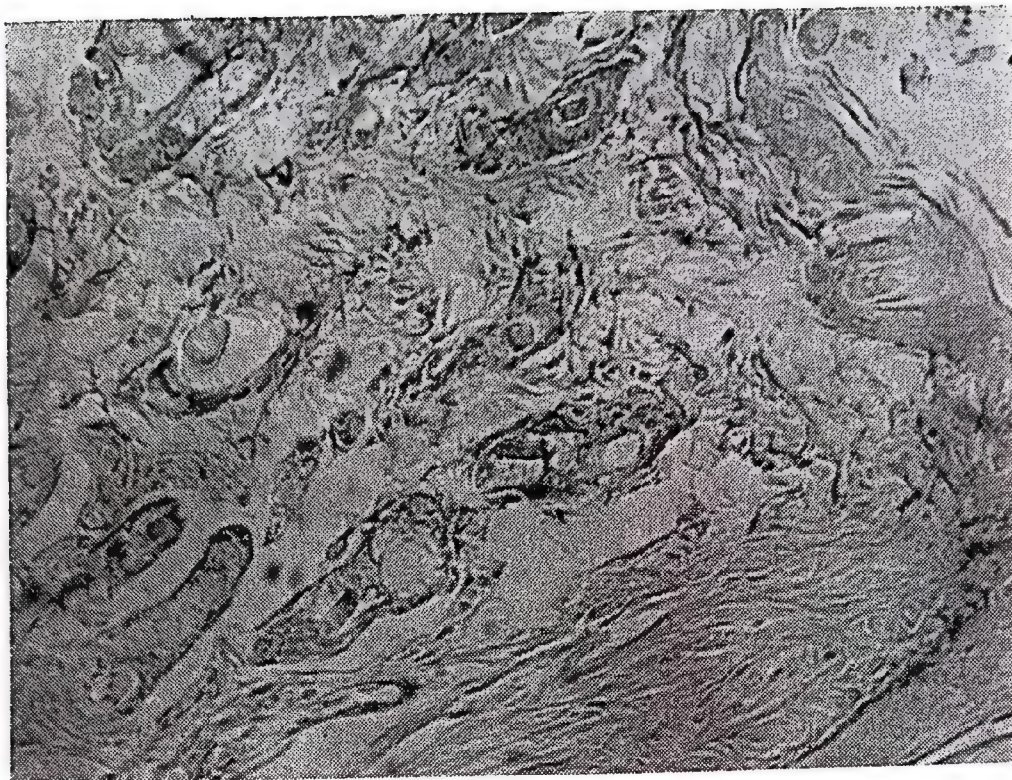


Fig. 158. — Lot h (3 luni). Tegument. Colorația PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

hipercrome limitate de infiltrate minime (figura nr. 159). La animalele sacrificate la 3 luni, aceste aspecte sînt mai accentuate. Remarcăm faptul că rețeaua elastică și rețeaua reticulinică în cazul acestor intervale de timp nu apar afectate. De asemenea, referitor la mucopolizaharide trebuie să relevăm că nu se constată în aceste stadii tulburări în distribuția și ponderea lor cantitativă la nivelul ficatului. La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile hepatice atît în ceea ce privește parenchimul cît și rețeaua elastico-reticulinică sînt avansate. Se constată teritorii foarte intense de steatoză cu aspect de inel în pecete, înconjurate de zone hepatocitare care prezintă mari inegalități de volum și colorație, a nucleilor. În alte regiuni, relevăm fenomene de necroză, însoțite de dispariția structurilor epiteliale, în absența oricăror procese reactive. Marea întindere a aspectului de steatoză extremă pledează pentru agresiune foarte puternică a parenchimului hepatic (figura nr. 160).

Colorația Gomori, arată compromiterea totală cu colagenizare și fragmentare a rețelei reticulinice (figura nr. 161). Mucopolizaharidele sînt marcat diminuate în majoritatea teritoriilor hepatocitare (figura nr. 162), iar elasticul este diminuat și fragmentat. La nivelul plămînului, leziunile apar la loturile de animale sacrificate la 2 luni. Astfel se constată fragmentarea elasticului alveolar, fragmentarea, îngroșarea și colagenizarea parțială a rețelei reticulinice (figura nr. 163), diminuarea pe alocuri a mucopolizaharidelor (figura 164). La animalele sacrificate la 3 luni, se remarcă distrucția totală a elasticului alveolar cu fragmentarea pe alocuri a elasticului vascular (figura nr. 165). Sporirea cantitativă a substanței colagene, care la colorația V. G. dă impresia de fibroză peri-

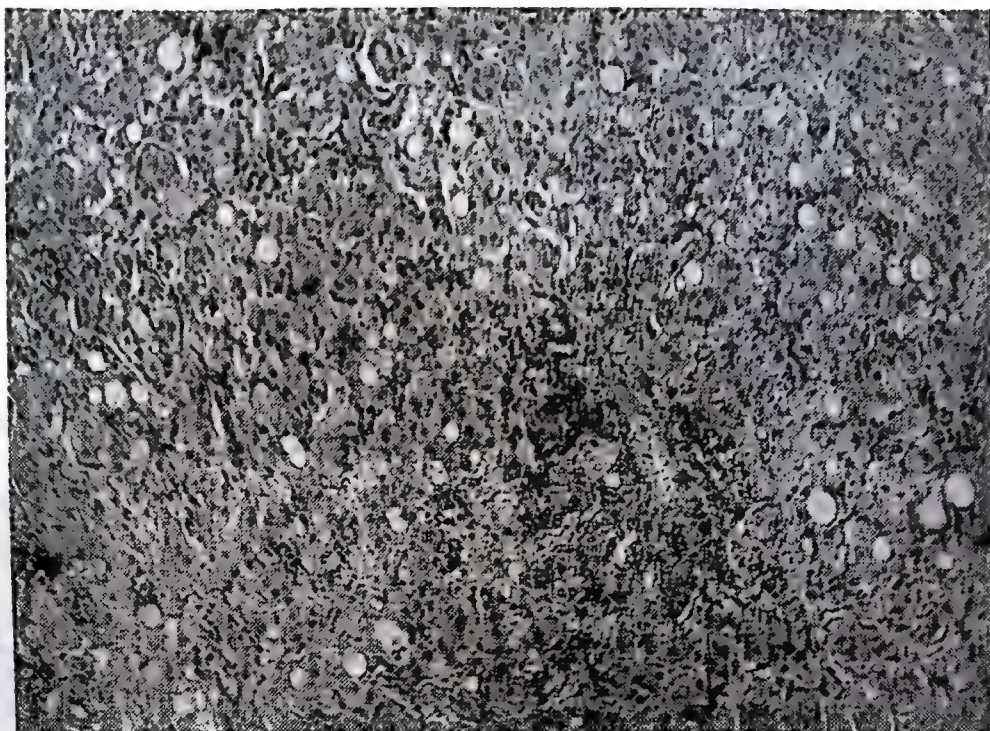


Fig. 159. — Lot h (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

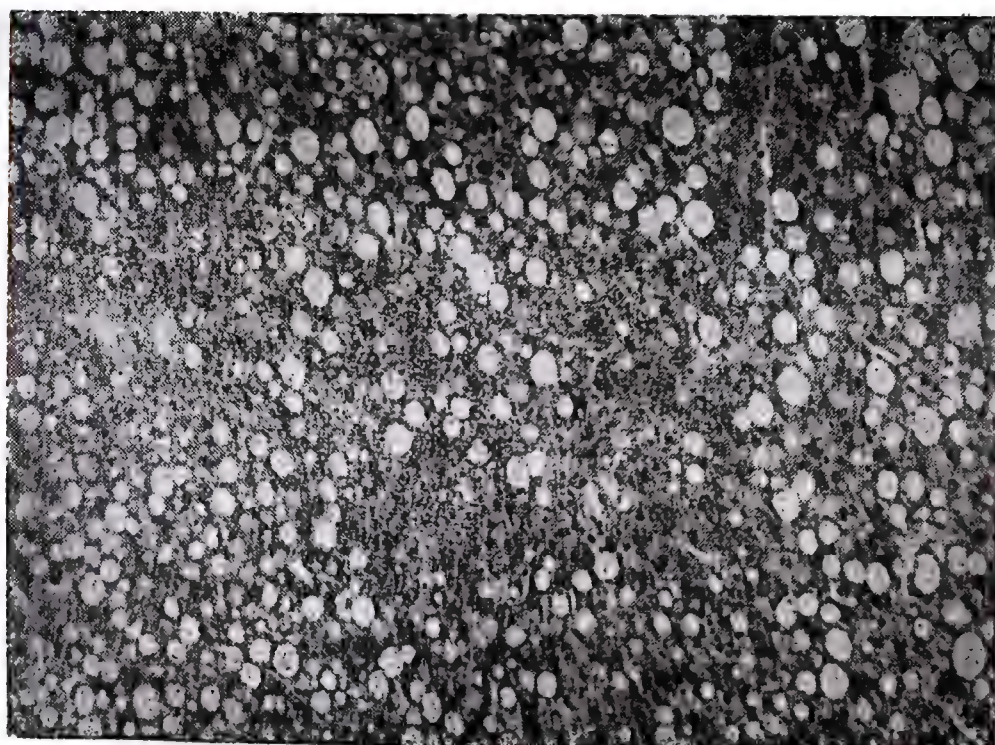


Fig. 160. — Lot h (2 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

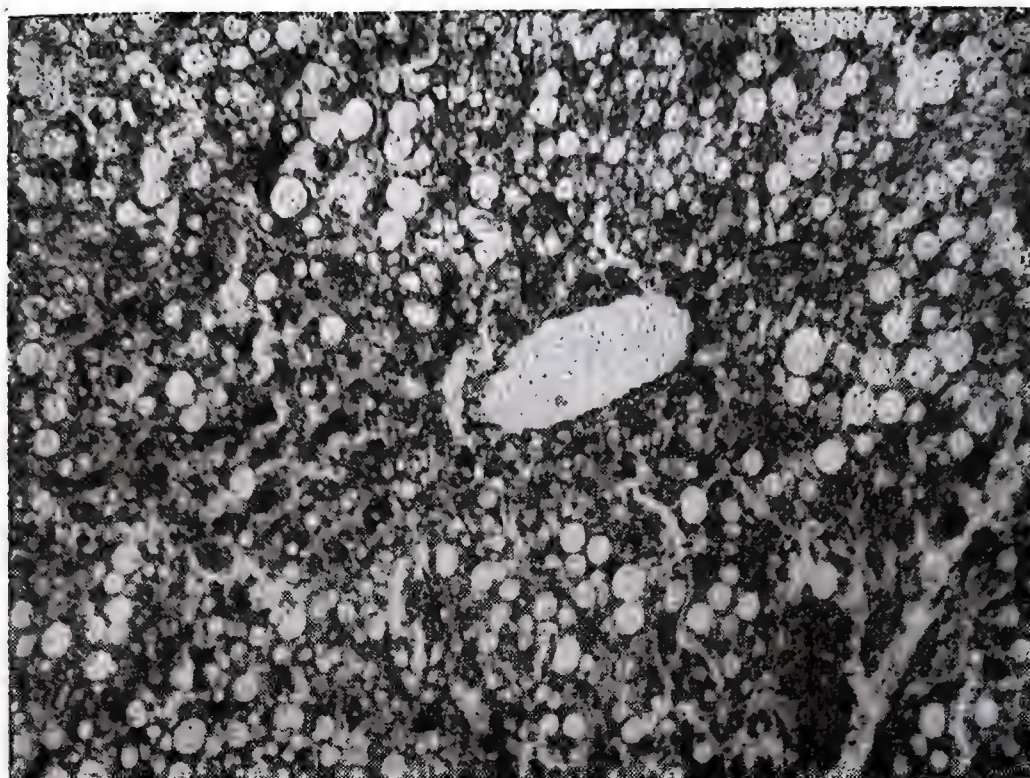


Fig. 161. — Lot h (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X10. Explicația în text.

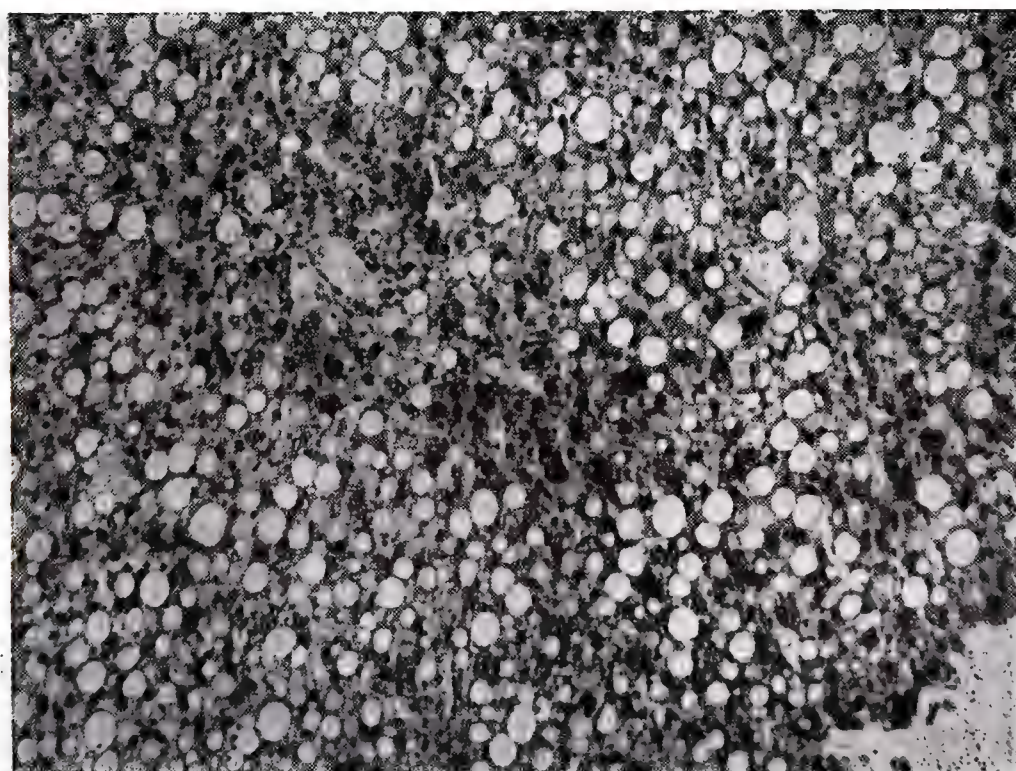


Fig. 162. — Lot h (4 luni). Ficat. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10X10. Explicația în text.

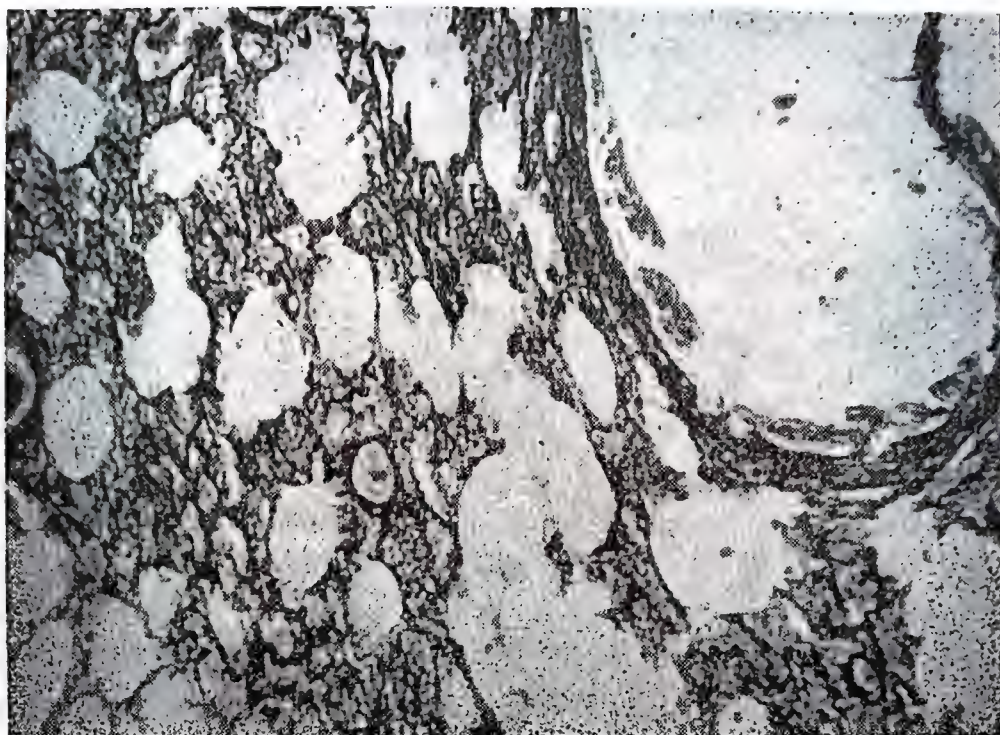


Fig. 163. — Lot h (4 luni). Ficat. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

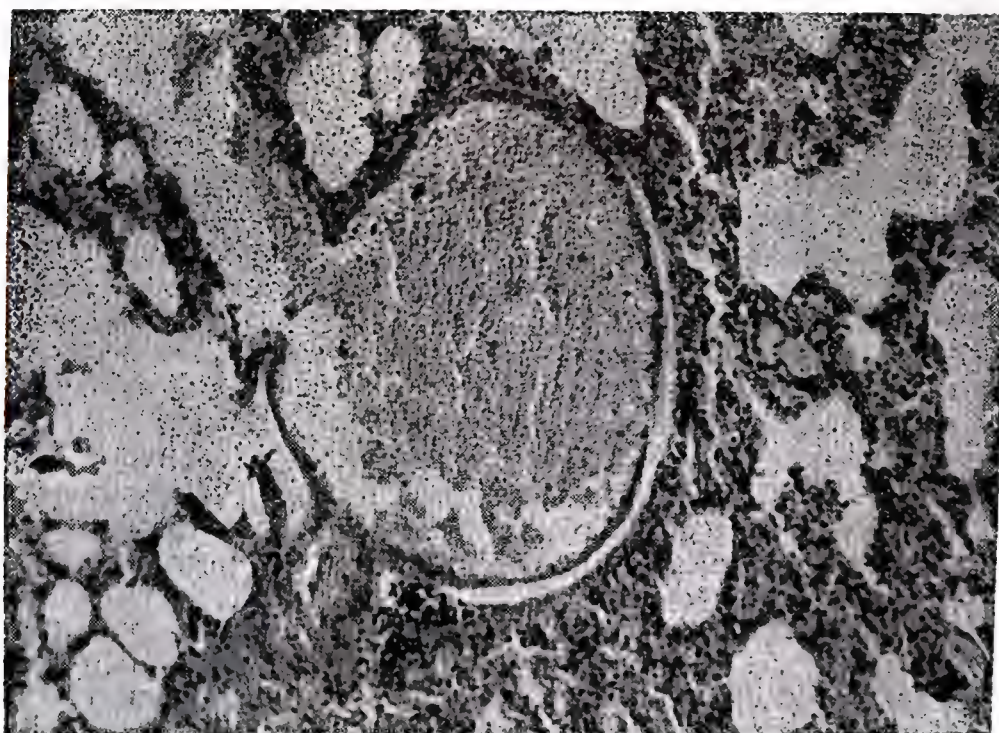


Fig. 164. — Lot h (2 luni). Plămin. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10, Explicația în text.

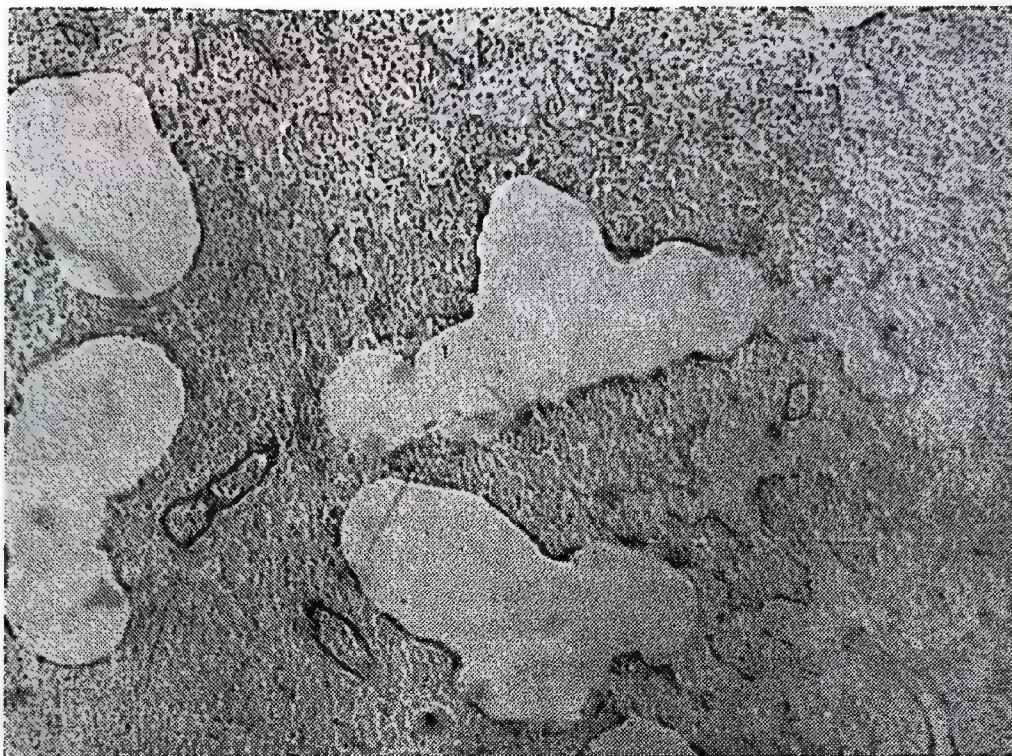


Fig. 165. — Lot h (2 luni). Plămîn. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

vasculară și interalveolară (figura nr. 166). Colorația Gomori la animalele sacrificate la 3 luni indică fragmentarea și colagenizarea masivă a fibrelor reticulare din plămîn cu scăderea marcată a argentofoilor (figura nr. 167), iar colorația pentru mucopolizaharide indică diminuarea lor cantitativă evidentă (figura nr. 168). Leziunile musculare apar evidente la 2 luni. Se remarcă existența unei distrofii de coagulare. Fibrele musculare par ajunse la un stadiu înaintat de distrofie prin acest mecanism al necrozei de coagulare (figura nr. 169). Elasticul muscular în această etapă este încă păstrat. La animalele sacrificate la 3 luni apar imagini de necroză musculară înaintată, interstițiile devin mult lărgite prin edem și acumulare de substanță conjunctivă fundamentală, unele fibre sînt hipercrome și puternic deformate (figura nr. 170). Procesele distrofice iau uneori un aspect microvacuolar prin lărgirea fibrei musculare, în mod neregulat (figura nr. 171). Elasticul, în această etapă, este diminuat și fragmentat. La 4 luni, toate aceste leziuni sînt mult accentuate. La nivelul cordului, leziunile apar în lotul de animale sacrificate la 3 luni, și se caracterizează prin tulburări distrofice ale fibrelor miocardice ce apar disociate, cu prezența de numeroase infiltrate histiolimfoplasmocitare în interstiții, stratul muscular mijlociu fiind cel mai afectat (figura 172). Se remarcă fenomene evidente de endotelită (figura 173). Elasticul miocardic apare diminuat și fragmentat pe alocuri (figura nr. 174). La lotul de animale sacrificat la 9 luni, leziunile distrofice sînt mult avansate, iar rețeaua reticulică și elastică apar de asemenea compromise într-un grad accentuat. Totodată, mucopolizaharidele sînt diminuate cantitativ. La nivelul aortei la 3 luni se constată fragmentarea și disocierea elasticului (figura 175). La nivelul

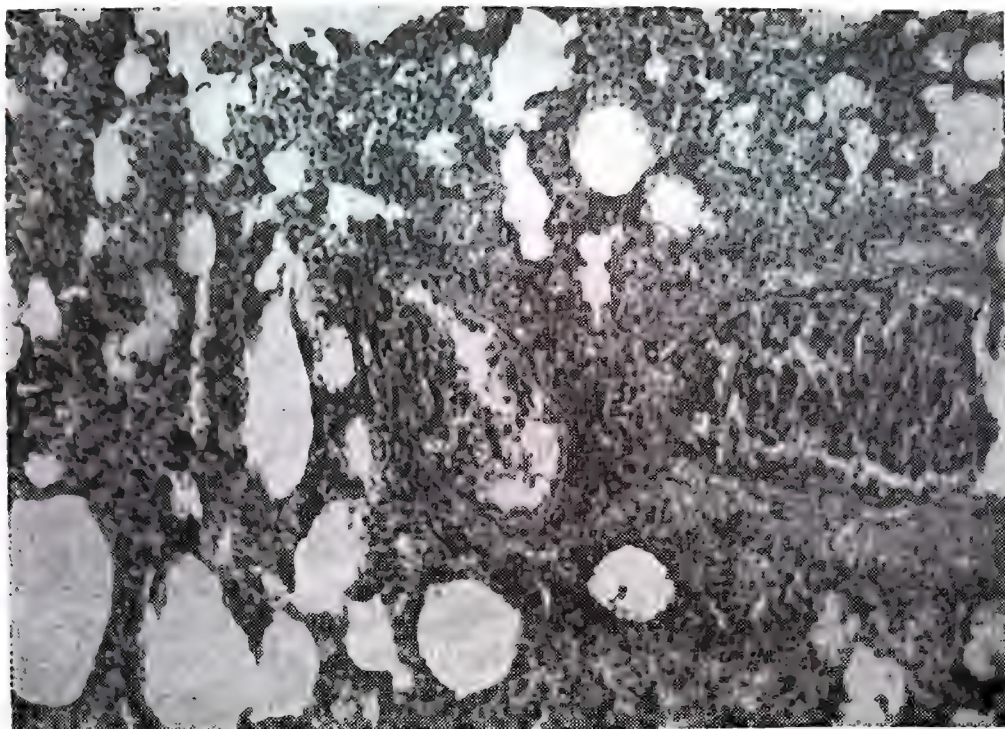


Fig. 166. — Lot h (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

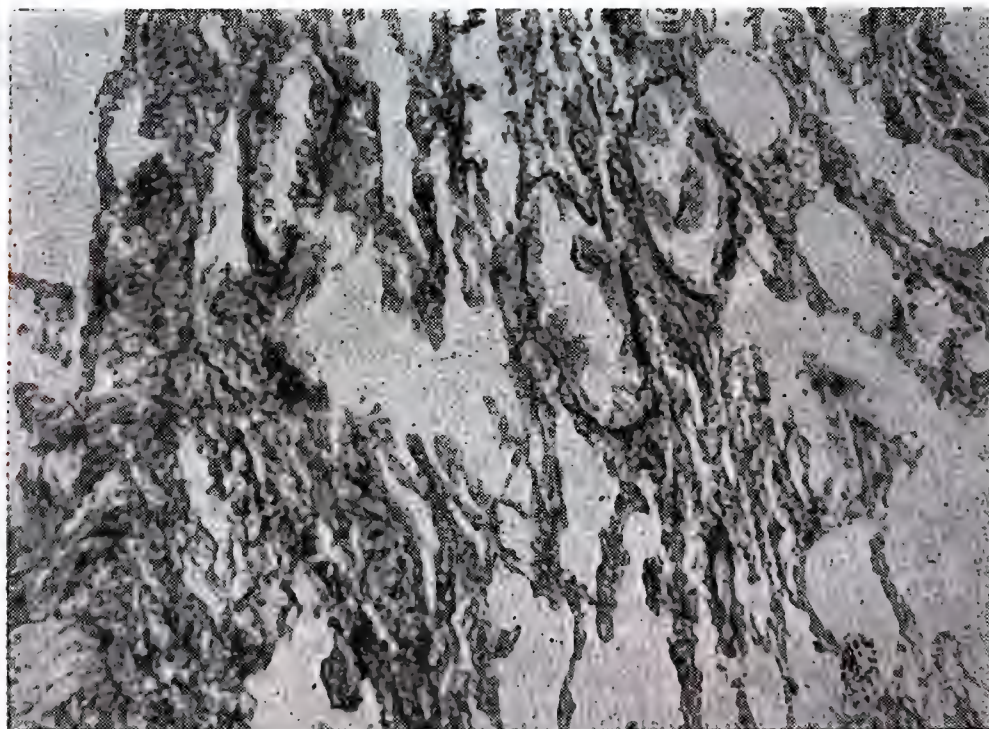


Fig. 167. — Lot h (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

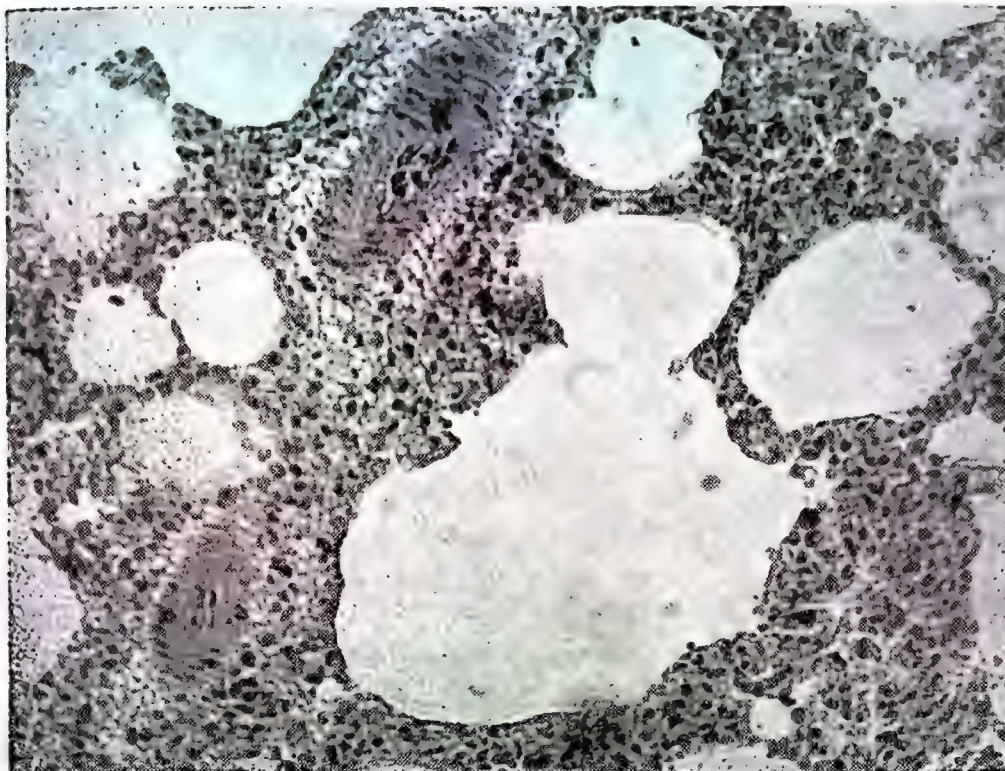


Fig. 168. — Lot h (3 luni). Plămîn. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, Explicația în text.

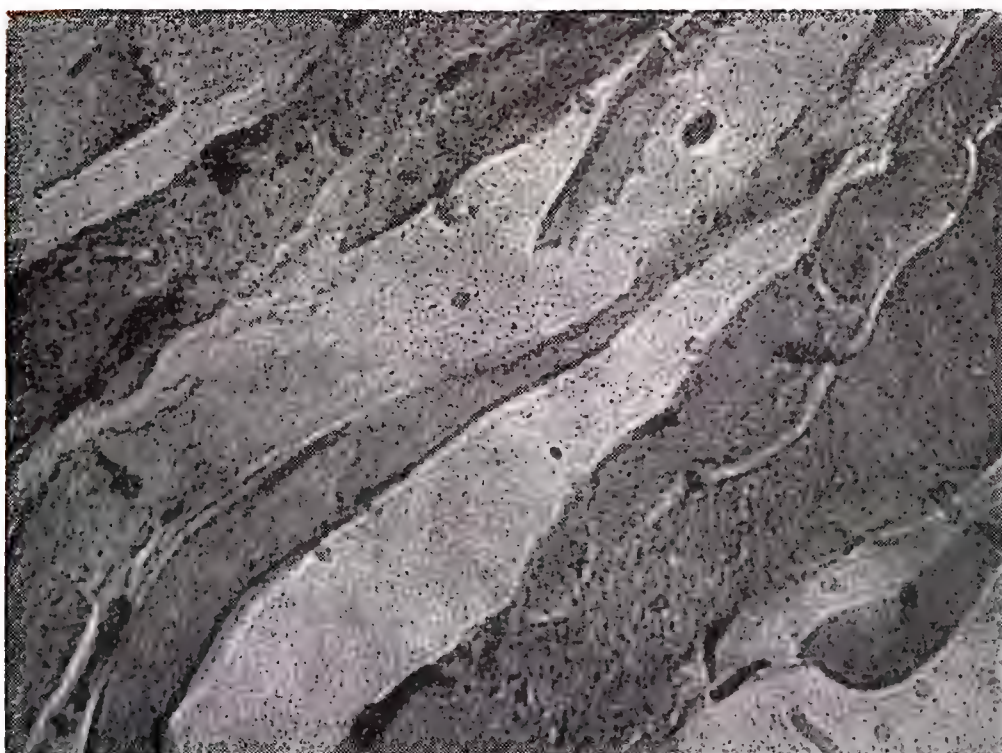


Fig. 169. — Lot h (3 luni). Plămîn. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

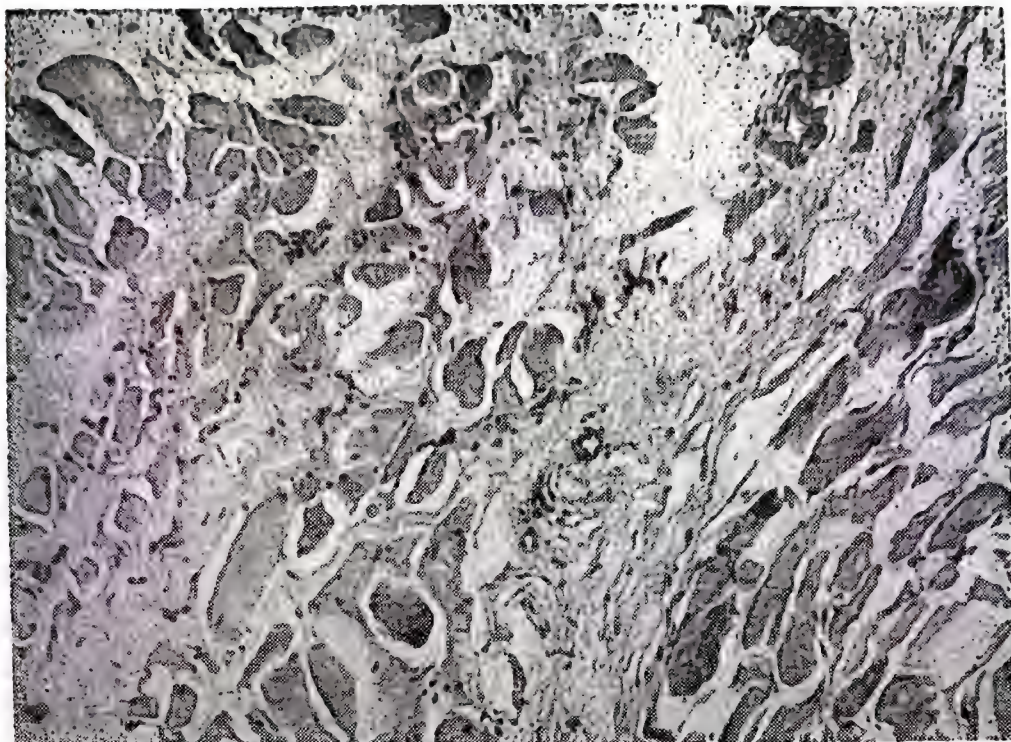


Fig. 170. — Lot h (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

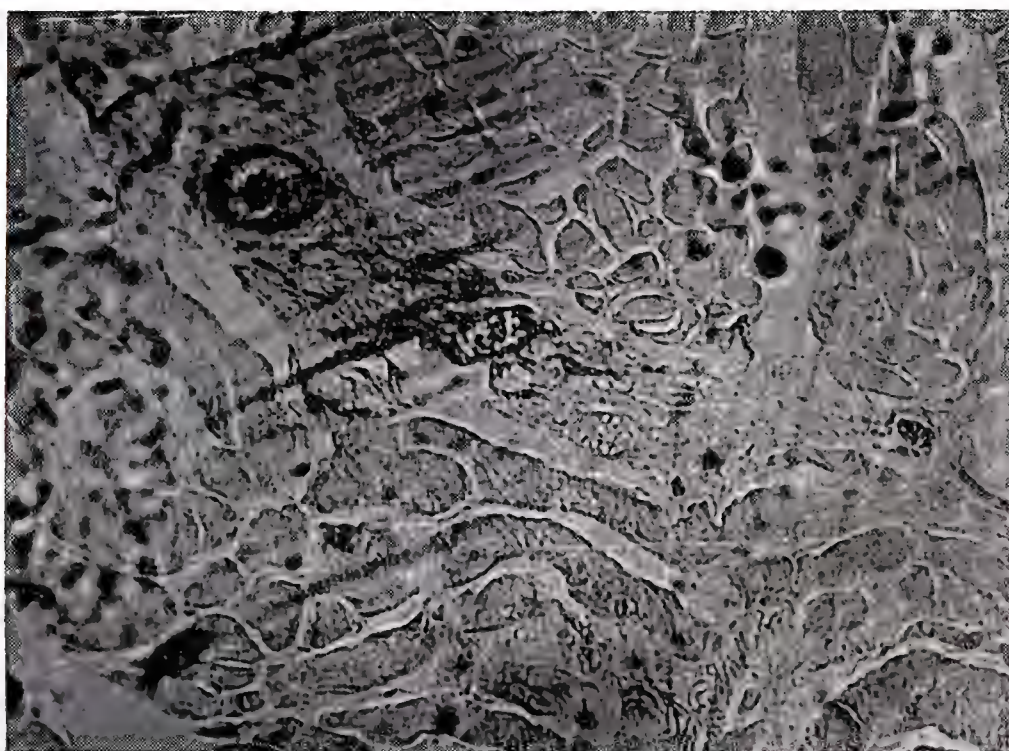


Fig. 171. — Lot h (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

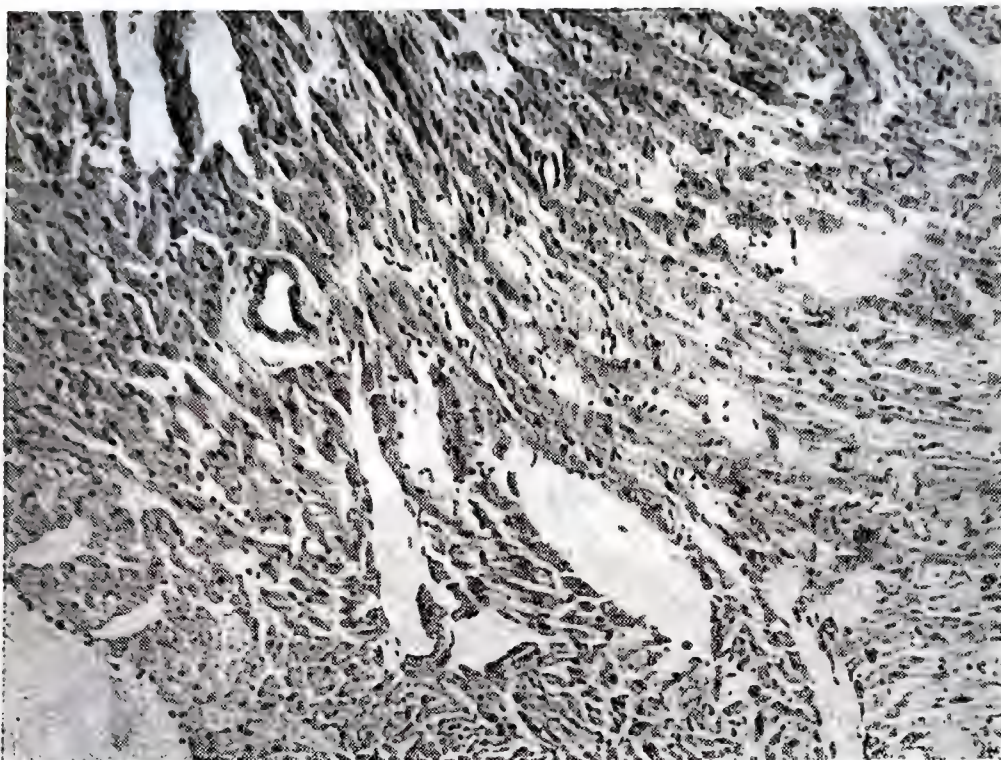


Fig. 172. — Lot h (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 173. — Lot h (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text. (1)

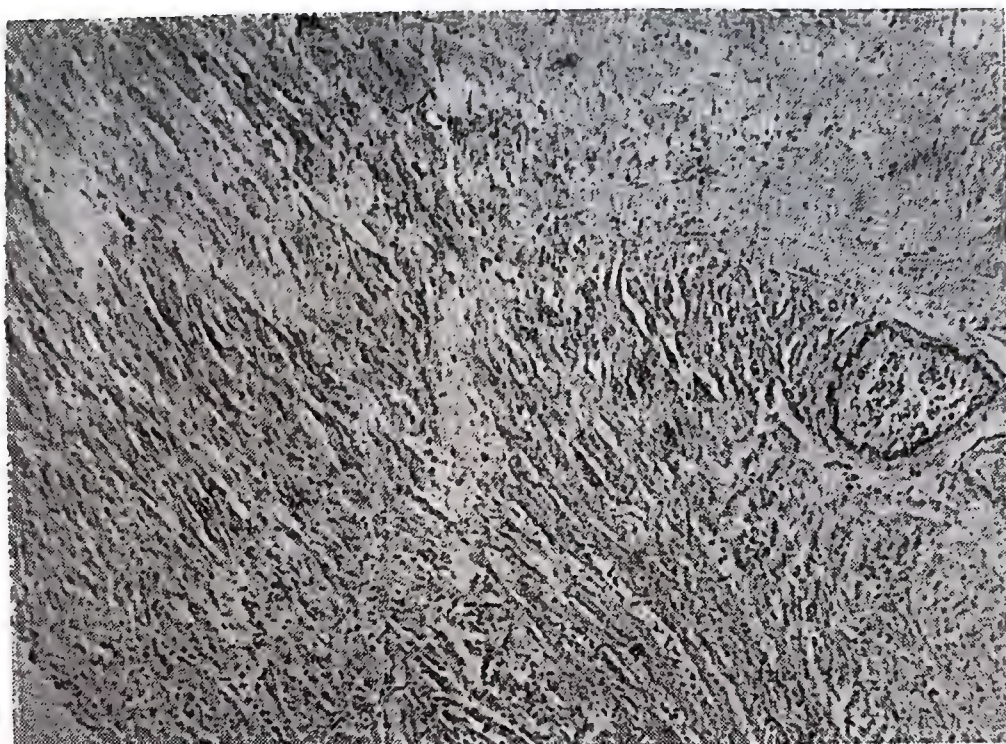


Fig. 174. — Lot h (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

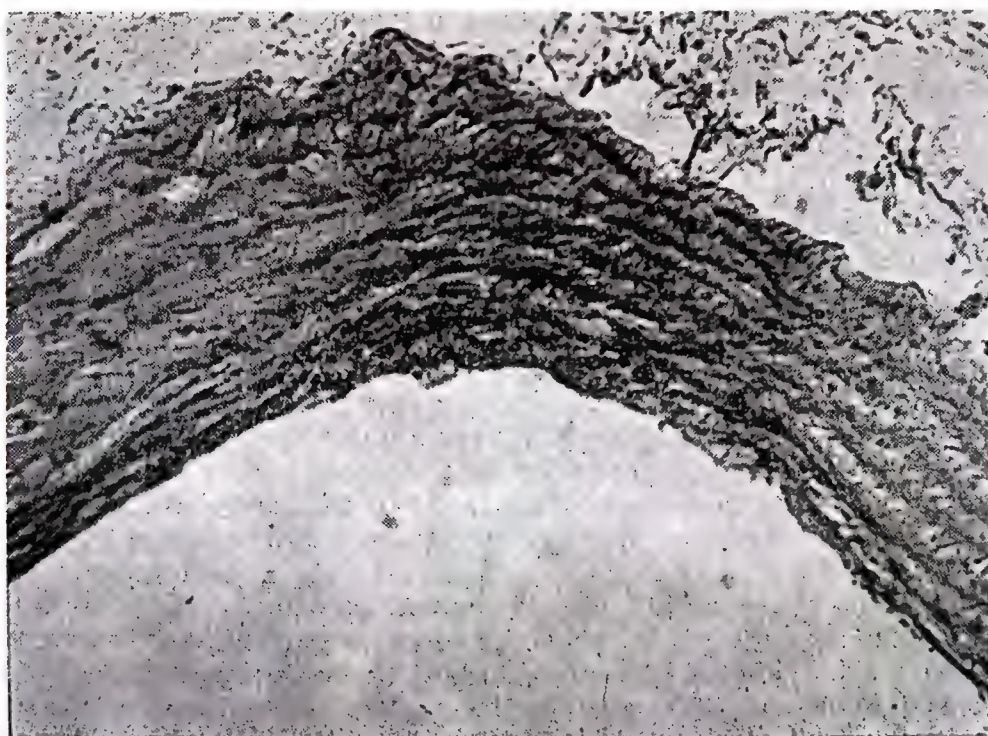


Fig. 175. — Lot h (3 luni). Miocard. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

intestinului, la animalele sacrificate sau decedate la 4 luni, se constată colagenizarea submucoasei (figura nr. 176). Splina prezintă o marcată hiperplazie nodulară limfoidă (figura nr. 177).

h) ASOCIEREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC CU ADMINISTRAREA DE DOZE REDUSE DE CORTIZON

S-a lucrat pe un lot de 35 animale repartizate în aceleași condiții ca și în loturile precedente după sex, căroră concomitent cu administrarea beta-amino-propionitrilului în cursul întregii perioade de intoxicare li s-a administrat și cortizon în doză de 0,001 ml/kilocorp, în injecții intramusculare.

Animalele au fost sacrificate la același interval de timp, iar piesele au fost prelucrate histologic după aceleași metode ca și în cazul loturilor precedente. Menționăm că nu am avut supraviețuiri care să depășească 4—5 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare este următoarea : afectarea apare destul de precoce. La animalele sacrificate la 2 luni, se constată un edem marcat în dermul papilar, ce apare mult subțiat. Epidermul este mult atrofic, iar anexele mult diminuate. Fibrele colagene sînt așezate neregulat, se întretaie la diferite nivele și, pe alocuri, prezintă zone de condensare (figura nr. 178). Colorația Gomori arată o ușoară scădere a argentofiliei fibrelor reticulice (figura nr. 179). Mucopolizaharidele apar diminuate în dermul superficial și profund, păstrîndu-se doar în structurile vasculare și în jurul resturilor de anexe (figura nr. 180). Colorația pentru elastic arată diminuarea globală și fragmentarea structurilor elastice (figura nr. 181). La intervalul de 3 luni, leziunile sînt mai marcate. Se constată o condensare mai accentuată a fibrelor colagene. Musculatura din dermul profund prezintă leziuni distrofice ce merg pînă la necroză, iar pe alocuri apar chiar calcificări. Se remarcă, de asemenea, o reacție celulară de tip limfoplasmocitar iar în hipoderm se evidențiază înlocuirea țesutului grăos cu structuri fibrocolagene (figura nr. 182). Colorația Gomori indică scăderea mai marcată a fibrelor argentofile și colagenizarea lor (figura 183). Fibrele elastice sînt aproape complet dispărute, iar în unele zone se mai păstrează doar fragmente îngroșate din structurile elastice. Mucopolizaharidele sînt diminuate cantitativ atît în dermul profund și superficial cît și în structurile vasculare. La animalele sacrificate la 4 luni, sau decedate se constată leziuni de gravitate extremă, caracterizate prin proliferarea traveelor conjunctive ce ajung să disocieze musculatura dermo-hipodermică (figura 184). De asemenea, procesele de endotelită sînt foarte marcate observîndu-se omogenizarea structurilor pereților arteriolari și cu descuamare intensă a întimei arteriolare (figura nr. 185). Se constată, de asemenea, înlocuirea hipodermului cu structuri fibrocolagene. Leziunile de necroză și calcificările secundare sînt deosebit de evidente. Reacția celulară limfoplasmocitară este foarte accentuată (figura nr. 186). Structurile elastice sînt dispărute, iar mucopolizaharidele sînt diminuate aproape total, atît în dermul superficial și profund cît și în pereții arteriolari. La nivelul ficatului se constată la lotul de animale sacrificate la 2 luni următoarele : hepatocitele sînt

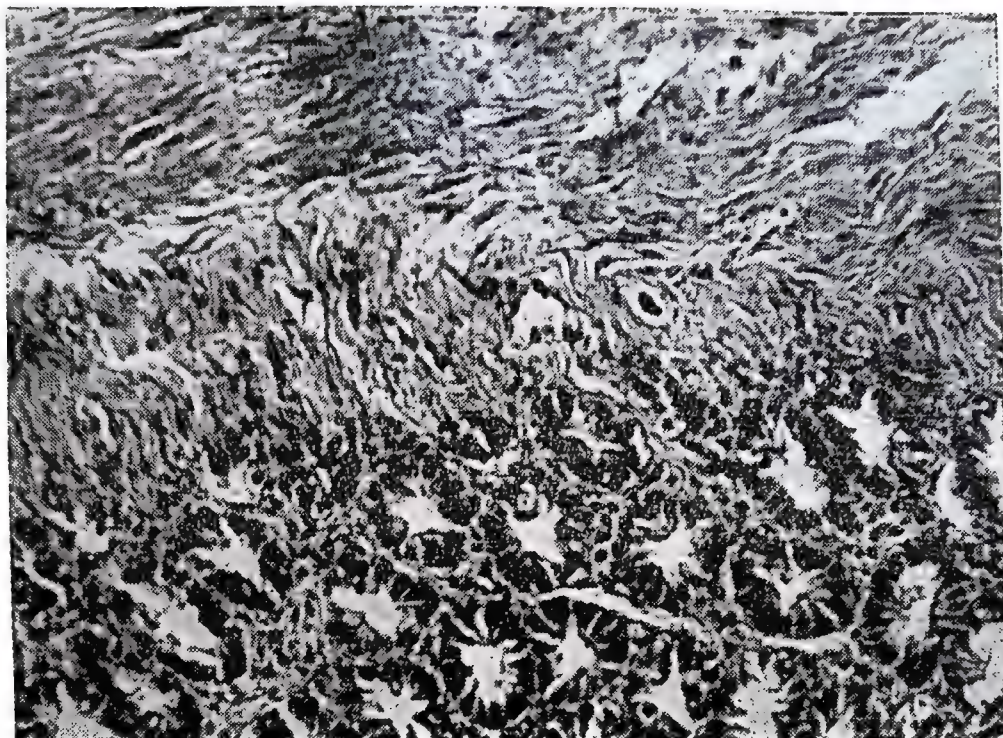


Fig. 176. — Lot h (3 luni). Aortă. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



Fig. 177. — Lot h (4 luni). Intestinul. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

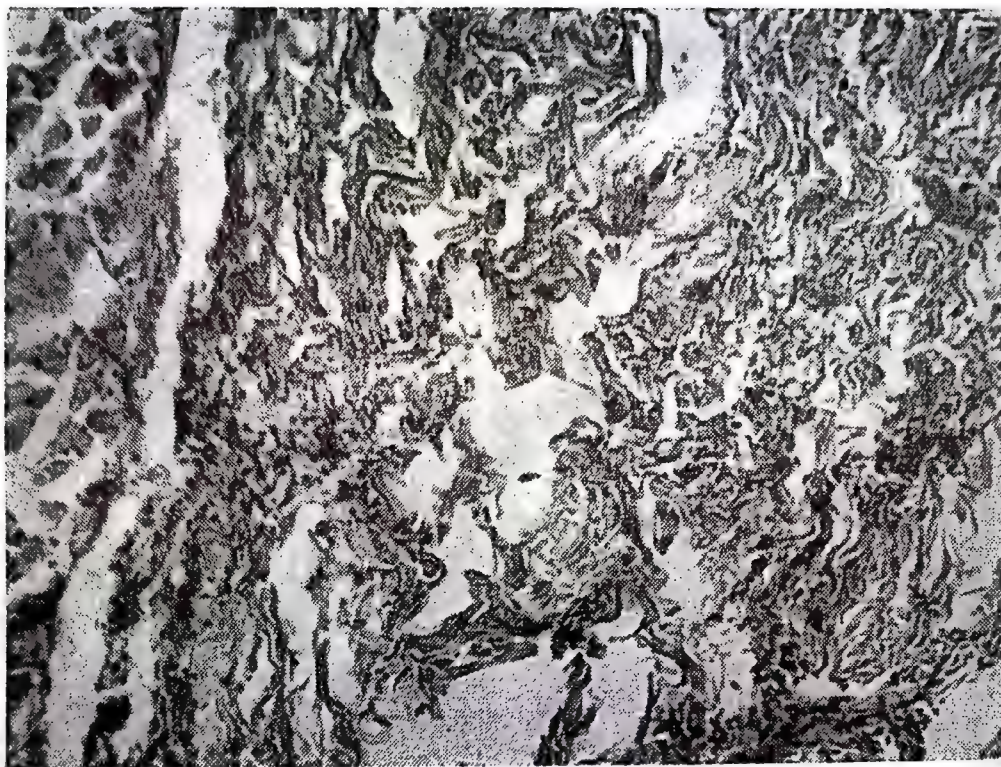


Fig. 178. — Lot h (4 luni). Splina. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

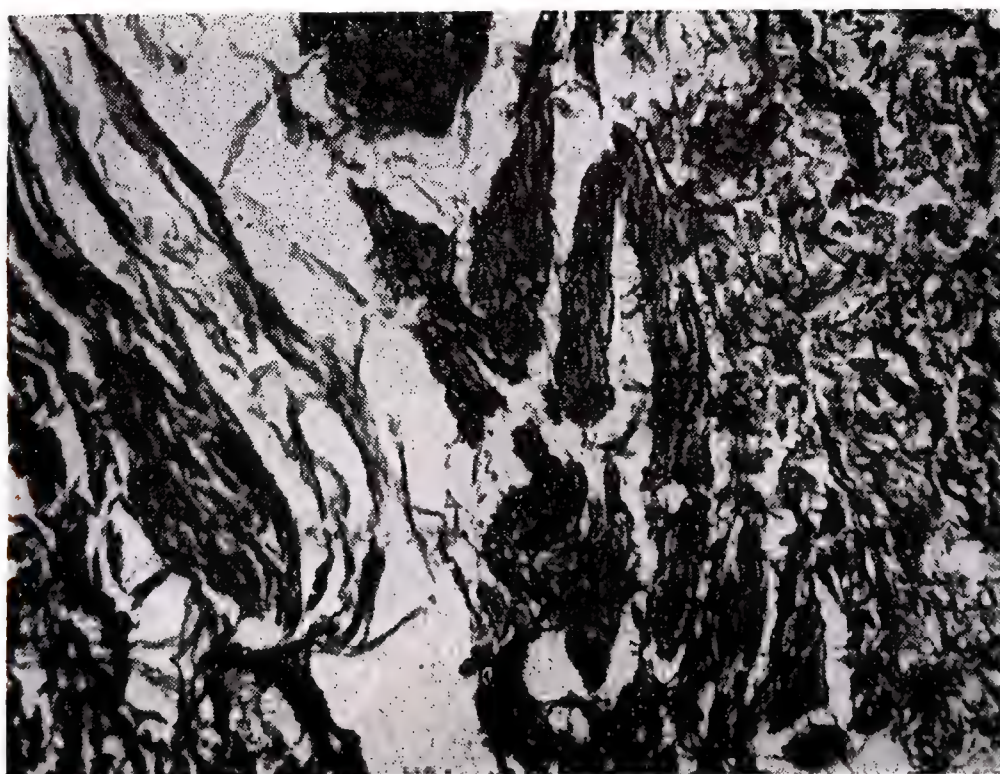


Fig. 179. — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 180. — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

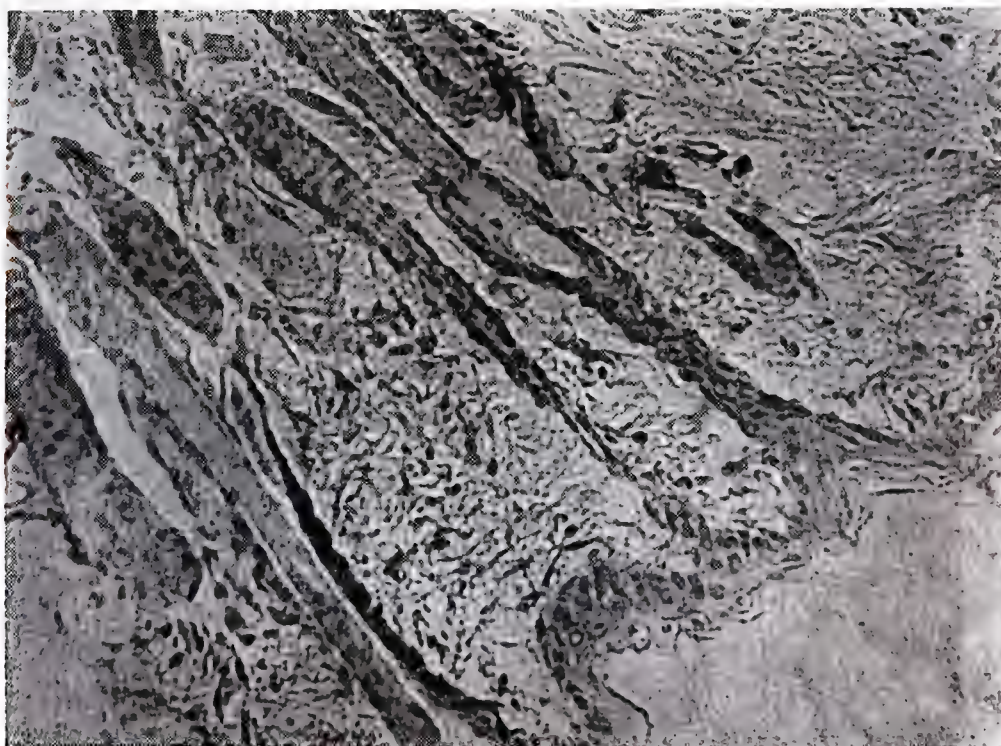


Fig. 181. — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

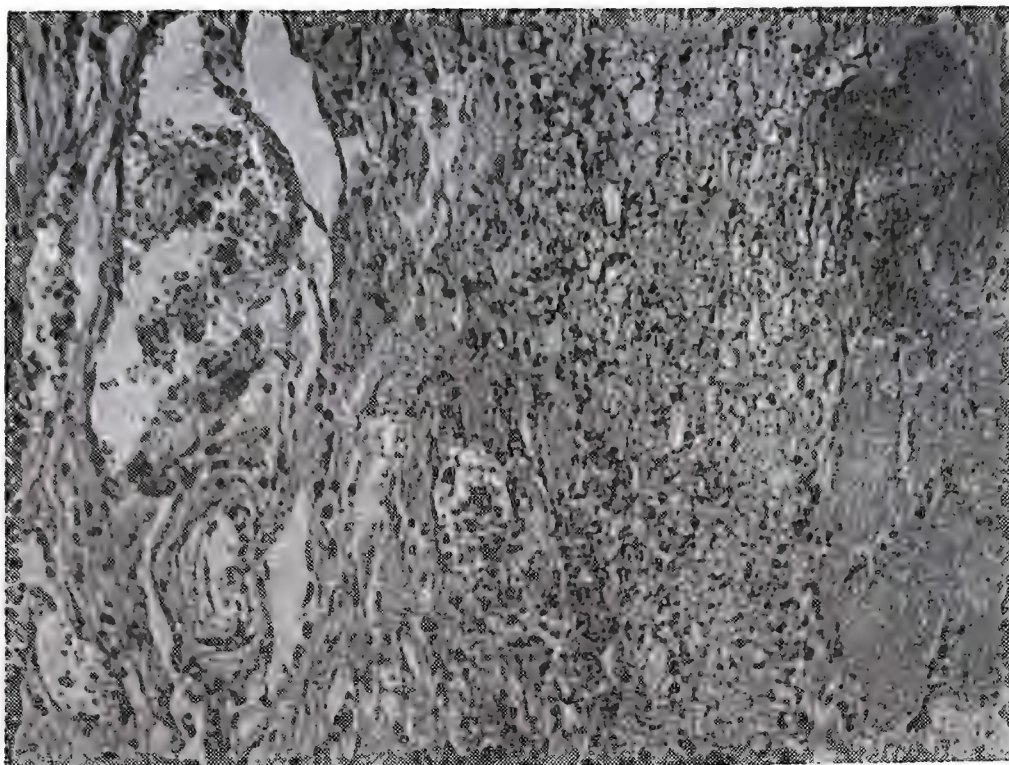


Fig. 182. — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

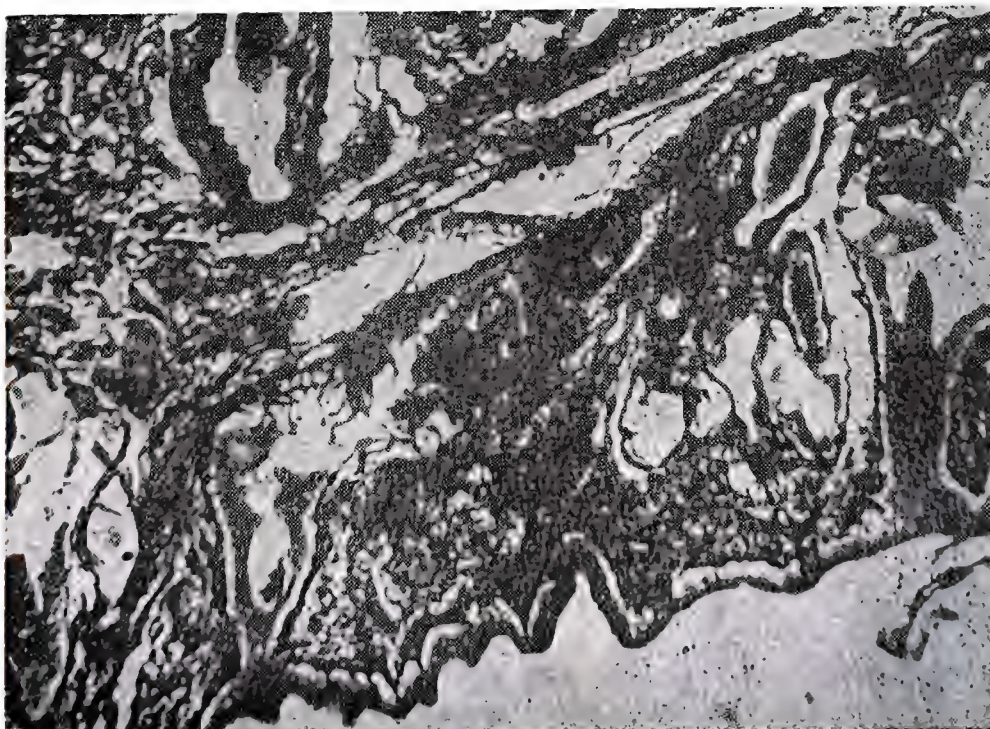


Fig. 183. — Lot k (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

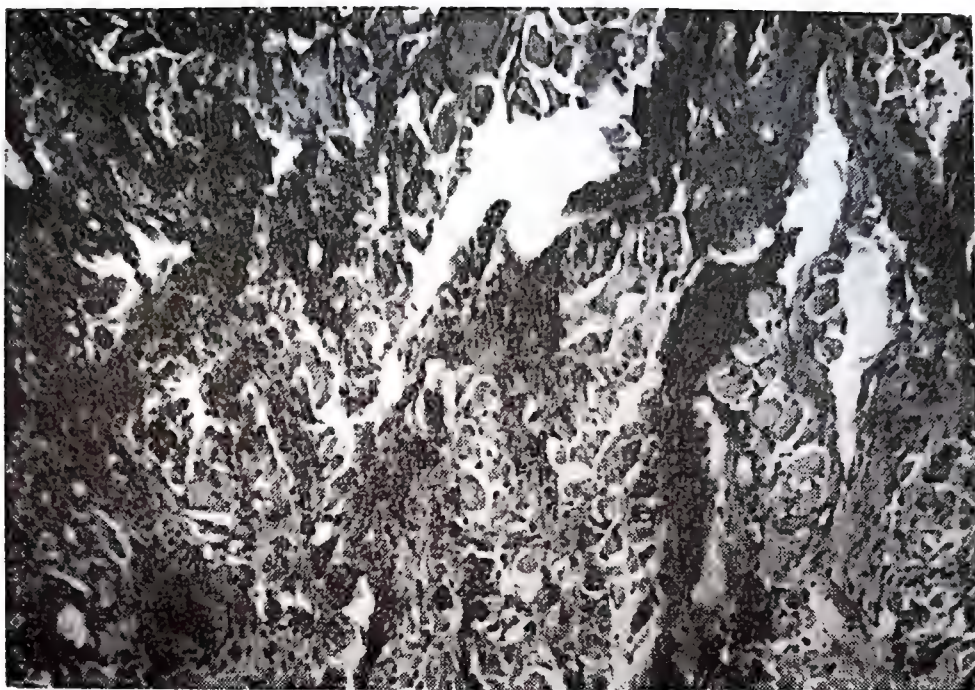


Fig. 184. — Lot k (3 luni). Colorație Gomori, secțiune 3 microni. Explicația în text. Tegument.



Fig 185. — Lot k (4 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

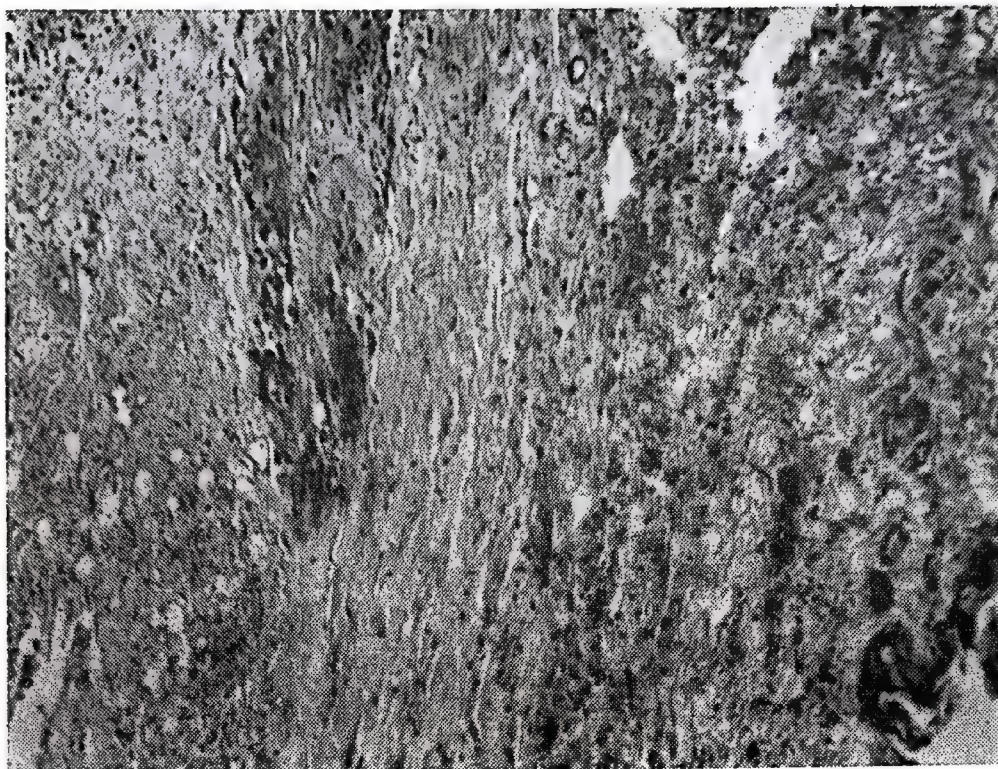


Fig. 186. — Lot k (4 luni). Colorație PAS. secțiune 5 microni 10×10.
Explicația în text. Tegument.

net delimitate în cordoane și separate de capilare puțin aparente. Celulele Kupffer sînt moderat hipertrofiate și hiperplaziate. În hepatocite se vede o citoplasmă fin vacuolară în jurul unor nuclei inegali ca formă, mărime și colorabilitate (figura 187). La 3 luni apar predominant hepatocite, cu multe vacuole mici și cu semne de suferință ale nucleilor pînă la cario-picnoză. Celulele Kupffer sînt hipertrofiate și hiperplaziate. Lipsește aproape total canalizarea capilară din cauza intumescenței tulburi a hepatocitelor (figura 188). Fibrele argentafine sînt mai nete în teritoriile pericentrolobulare. Desenul trabecular este fragmentat iar pe alocuri îngroșat (figura 189). La nivelul plămînului, primele leziuni apar la animalele sacrificate la 2 luni, pentru ca la intervalul de 3 luni să se constate distrucția totală a rețelei elastice (figura 190). Fibrele reticulare încep să prezinte fragmentări și o ușoară collagenizare la animalele sacrificate la 3 luni, pentru ca leziunile să devină mult mai accentuate la intervalul de 4 luni (figura 191). De asemenea, la intervalul de 4 luni, se constată apariția într-un grad sporit a fibrelor colagene. Mucopolizaharidele recunosc, de asemenea, o afectare progresivă. Dacă la 2 luni ele sînt diminuate în mod redus și doar pe alocuri la animalele decedate la 4 luni sau sacrificate diminuarea este globală și într-o proporție foarte accentuată. La nivelul musculaturii leziunile apar la intervalul de 2 luni și se caracterizează prin omogenizarea parțială a structurilor (figura nr. 192), elasticul fiind, în general, păstrat. La intervalul de 3 luni este evidentă degenerescența granulară a fibrelor musculare cu proliferarea conjunctivă interfibrilară și existența proceselor de endotelită arterioară, în același timp în jurul arteriolelor existînd un infiltrat limfoplasmocitar

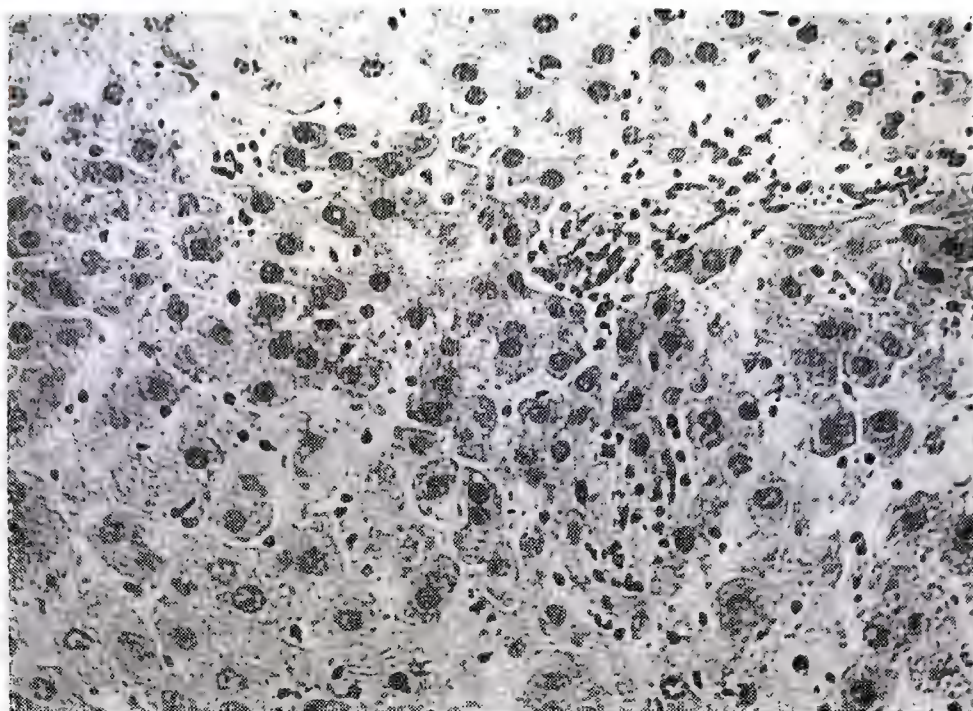


Fig. 187. — Lot k (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

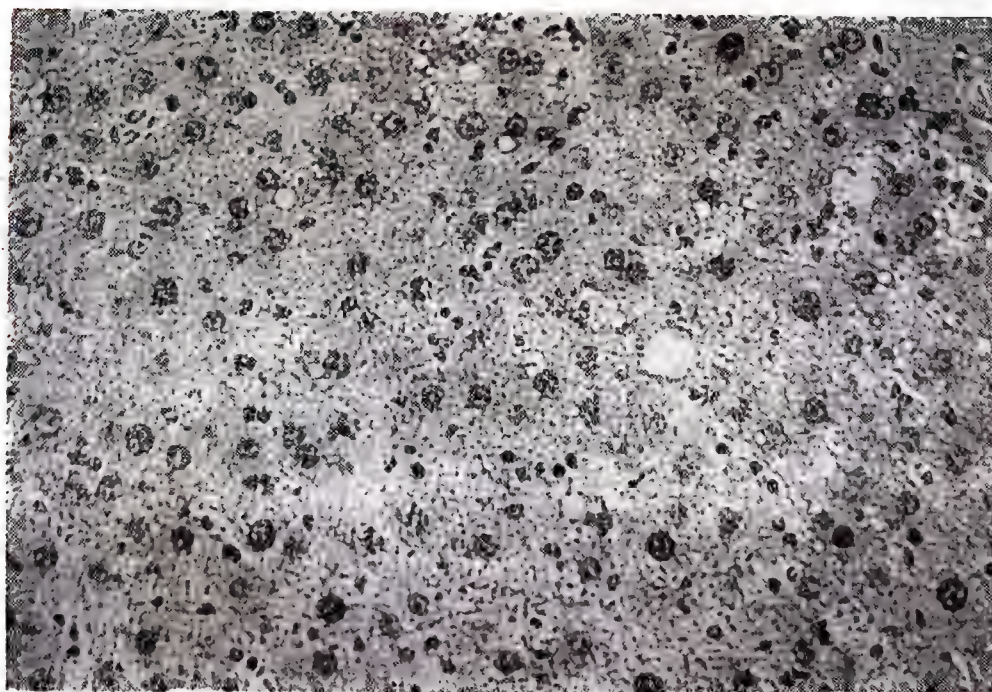


Fig. 188. — Lot k (2 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

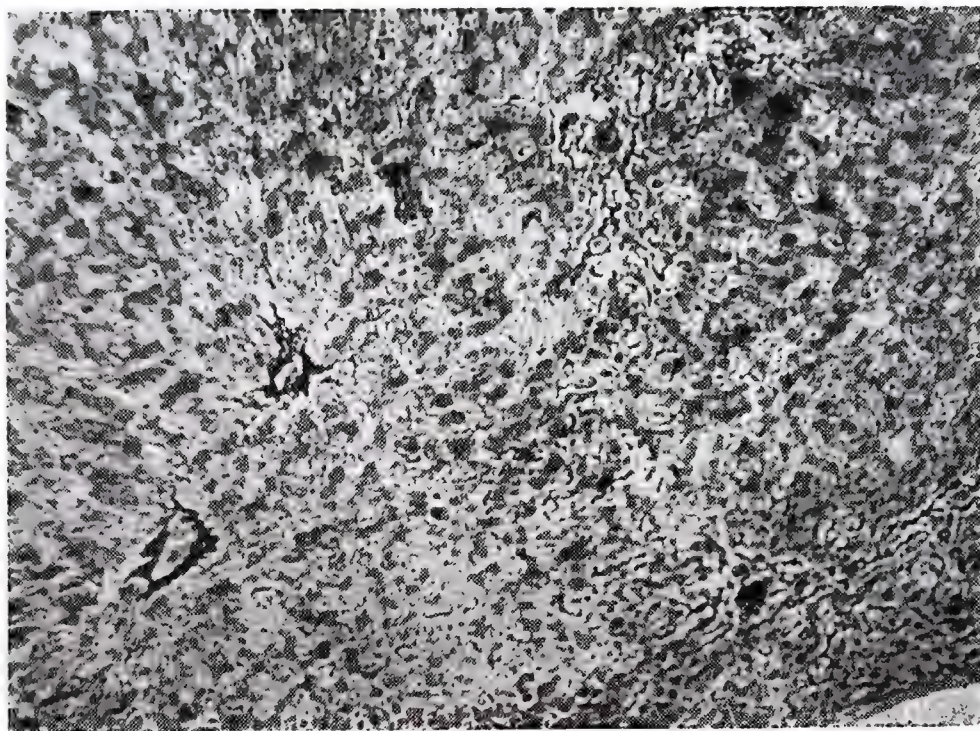


Fig. 189. — Lot k (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

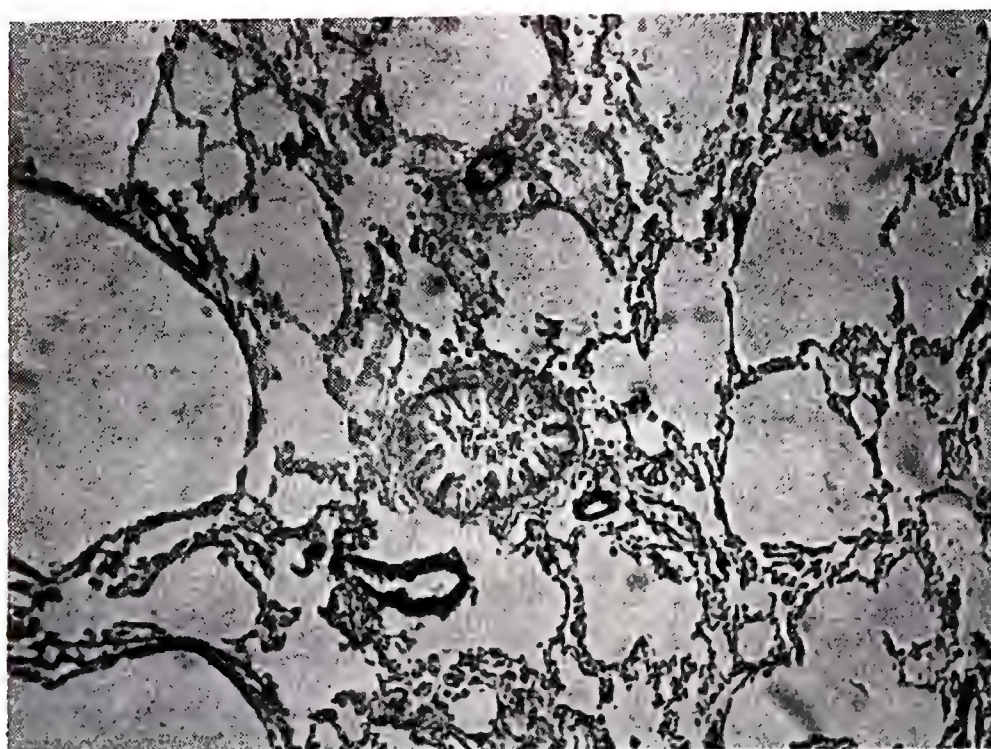


Fig. 190. — Lot k (3 luni) Ficat. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

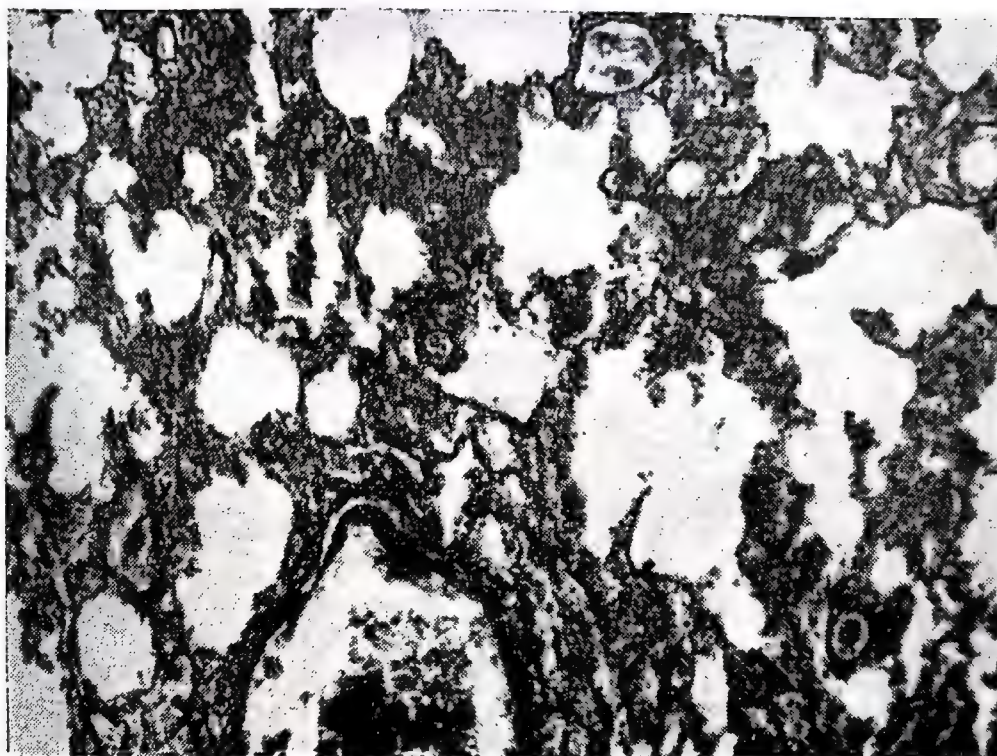


Fig. 191. — Lot k (3 luni). Plămin. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

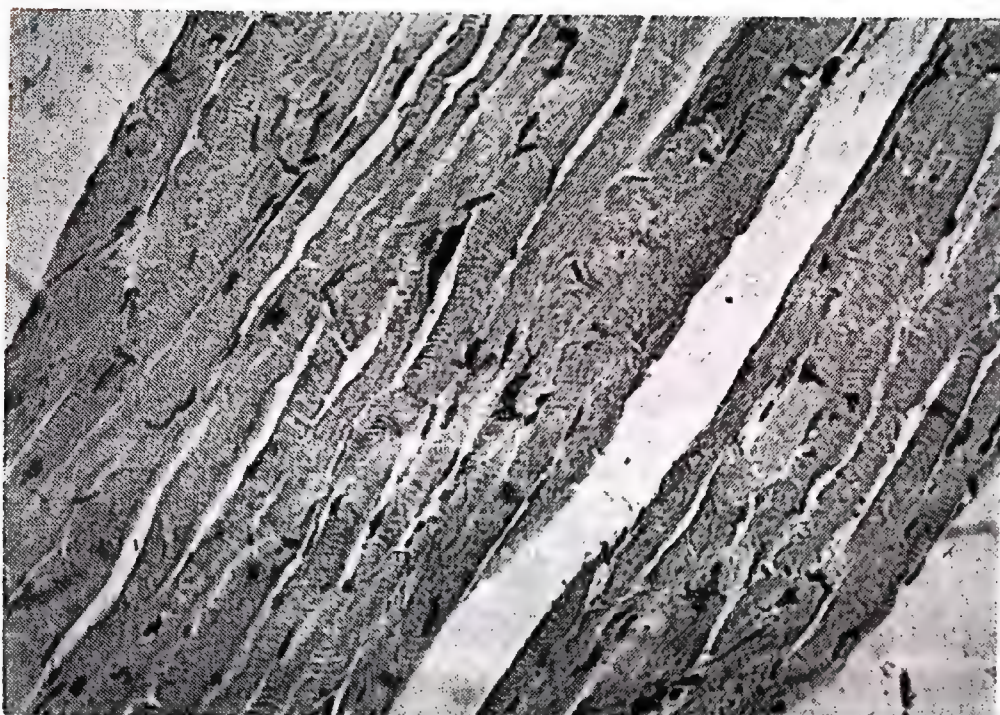


Fig. 192. — Lot k (4 luni). Plămin. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

(figura nr. 193). Elasticul muscular, apare diminuat și fragmentat pe alocuri (figura nr. 194).

La nivelul cordului, leziunile apar la intervalul de 2 luni și se agravează treptat, caracterizându-se prin modificări distrofice ale fibrelor musculare, infiltrate limfoplasmocitare, diminuarea globală a mucopolizaharidelor, fragmentarea rețelei elastice și collagenizarea celei reticuline. La nivelul aortei se constată chiar la intervalul de 2 luni fragmentarea masivă și dispariția pe alocuri a structurilor elastice (figura nr. 195). La nivelul intestinului, la lotul de animale sacrificate la 3 luni, se constată o fibroză a submucoasei. În rinichi, se observă de asemenea leziuni de necroză de ordinul I, îndeosebi la animalele sacrificate la 4 luni. Limitanta elastică glomerulară, este fragmentată.

ASOCIEREA MODELULUI DE CONJUNCTIVOZĂ DE TIP SCLERODERMIC CU INOCULAREA DE TUMORĂ WALKER

S-a lucrat pe un număr de 30 de șobolani dintre care 15 sănătoși și 15 intoxicați cu beta-amino-propionitril și aflați la un interval de 2 luni de la intoxicare. Ambelor loturi li s-a inoculat tumora Walker, și s-a urmărit sub aspect macroscopic evoluția stării lor de sănătate (creșterea, invazivitatea și metastazarea tumorii Walker). În acest sens, s-a constatat că la 13 dintre șobolanii sănătoși, tumora Walker s-a dezvoltat și a dus la decesul animalelor la interval de 6—8 săptămâni de la inoculare. La 2 dintre ei, tumora Walker nu a devenit evidentă, șobolanii reprezentând nici un semn de evoluție tumorală.

La șobolanii intoxicați cu beta-amino-propionitril conform schemei modelului experimental se constată următoarele: la 11 dintre șobolanii inoculați cu tumora Walker, tumora nu a evoluat, șobolanii decedând în mod obișnuit, conform evoluției conjunctivozei experimentale de tip sclerodermic secundară administrării beta-amino-propionitrilului. La 4 dintre șobolani tumora a devenit evidentă, iar animalele au decedat prin fenomene tumorale într-un interval de 6—8 săptămâni de la inoculare.

CERCETĂRI HISTOPATOLOGICE PE CAZUISTICA DIN CLINICA UMANĂ

Aspectele histopatologice evidențiate cu ocazia cercetării cazuisticii din clinica umană, vin să ateste valoarea modelului experimental de conjunctivoză prezentat. Ne limităm în acest subcapitol a reda doar unele aspecte mai particulare ale complexului lezional histopatologic, urmînd ca în capitolul de discuție a rezultatelor să facem coroborarea dintre elementele histopatologice și unele date furnizate de către examenul clinic și puse la dispoziția noastră prin colaborarea cu Clinica dermato-venerologică Cluj (prof. dr. I. Căpușan).

Referitor la cazuistica de sclerodermie relevăm din punct de vedere histopatologic următoarele: în cadrul sclerodermiei se constată o intensă afectare a elasticului tegumentar. Astfel, aspectul general este cel de fibroelastoză în majoritatea cazurilor. Intervin, bineînțeles, variații regio-

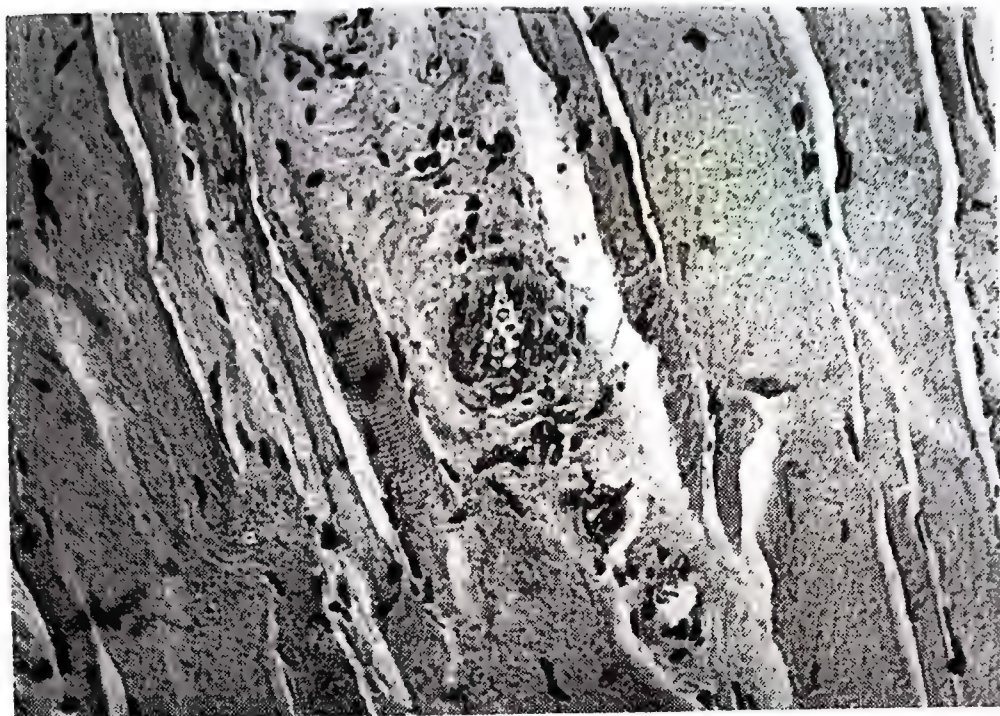


Fig. 193. — Lot k (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

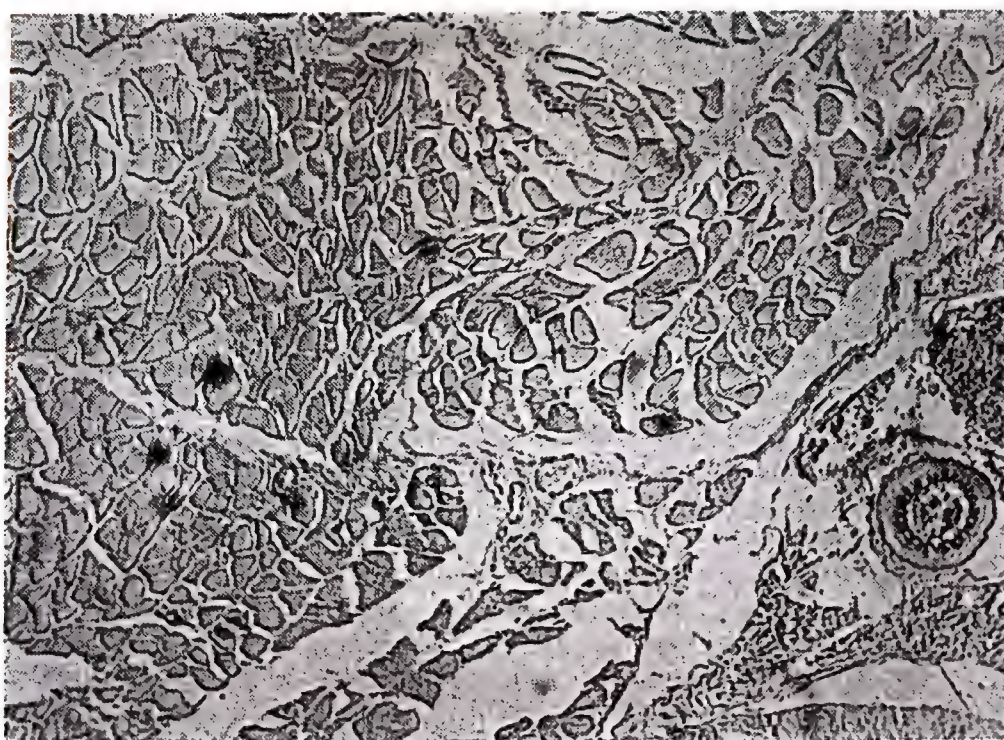


Fig. 194. — Lot k (3 luni). M. striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

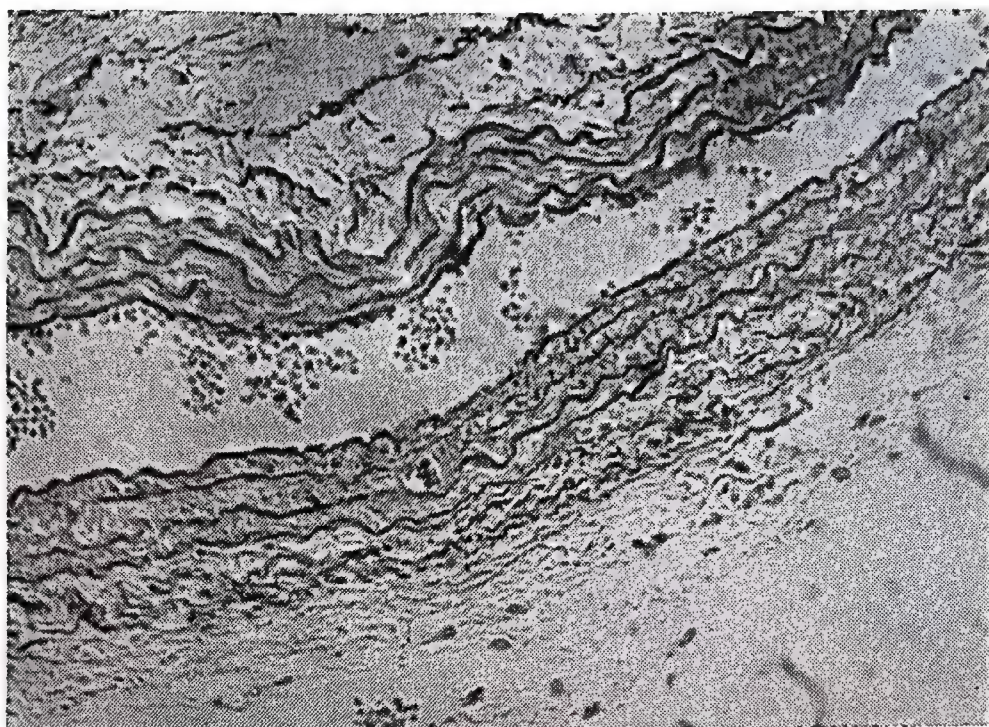


Fig. 195. — Lot k (3 luni). Mușchi striat. Colorație orceină secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

nale; în acest fel, structurile elastice ajung să prevaleze asupra celor conjunctive, apropiindu-se de aspectul de elastoza (figura nr. 196), într-un grad mai marcat sau într-un grad mai diminuat (figura nr. 197). Se remarcă variații regionale ale elasticului. Astfel, dispoziția paralelă a structurilor elastice apare net la limita dintre dermul profund și hipoderm, pe când în dermul superficial atât collagenul cât și elastina au o distribuție mai inegală (figura nr. 198). Totodată, în dermul mijlociu unele dintre elastice apar îngroșate (figura nr. 199). În unele locuri, elasticul apare cu un aspect granular pulverulent (figura nr. 200). În cazurile de formă avansate de boală se constată diminuarea aproape pînă la dispariție a structurilor elastice (figura nr. 201). În ce privește elasticul vaselor tegumentare se constată îngroșări și fragmentări atât ale limitantei externe cât și ale limitantei interne (figura nr. 202), îndeosebi la cazurile cu diminuare masivă globală a elasticului (figura nr. 203). Colorațiile pentru collagen indică atrofia epidermului, dispariția papilelor dermice, anexele devin atrofici și sînt situate superficial, fibrele colagene apar condensate iar printre ele se remarcă existența unui infiltrat limfoplasmocitar iar în zonele unde apar bulbii piloși apariția acestora determină o fibrilare mai fină în contrast cu vecinătatea glandelor sebacee (figura nr. 204). Pe alte preparate atrofia epidermică este și mai marcată, limita dintre epiderm și derm fiind perfect rectilinie. Fasciculele colagene sînt relativ groase și prezintă nuclei la intervale aparent egale (izocariotopie). Se văd și vase cu pereți contractați fără infiltrate inflamatorii adventițiale (figura 205). Remarcăm faptul că distribuția inegală a fasciculelor colagene dinspre superficial spre profund, se reflectă și în constituția pereților arterioli. Evidențiem, de asemenea, în dermul profund prezența de infil-

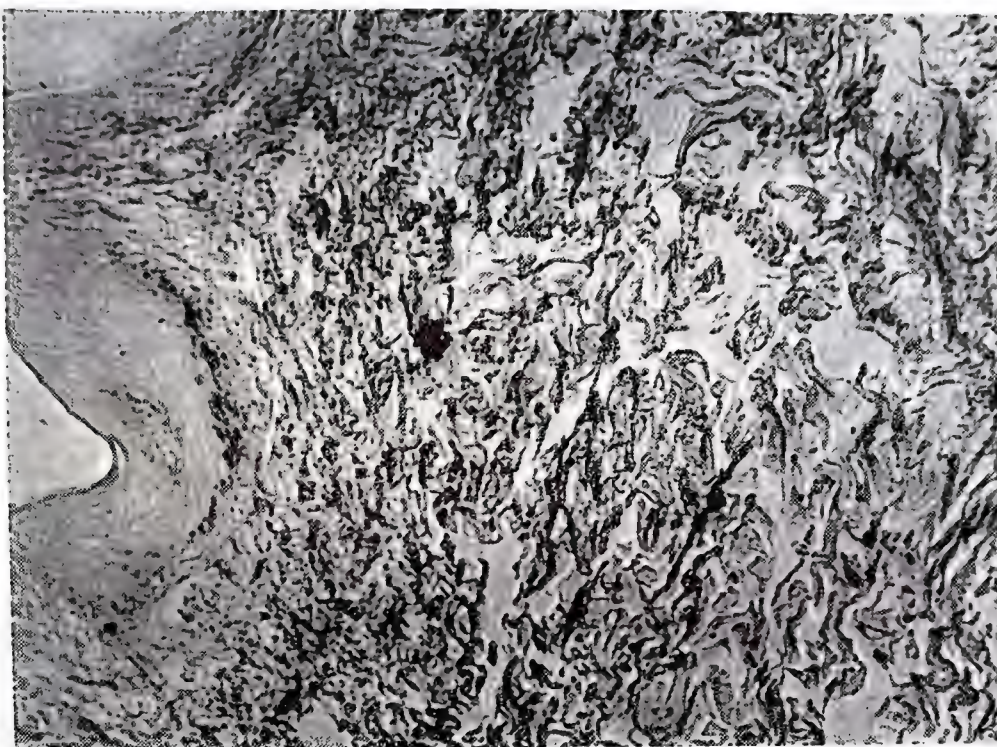


Fig. 196. — Lot k (2 luni). Aortă. Colorație orceină. Secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

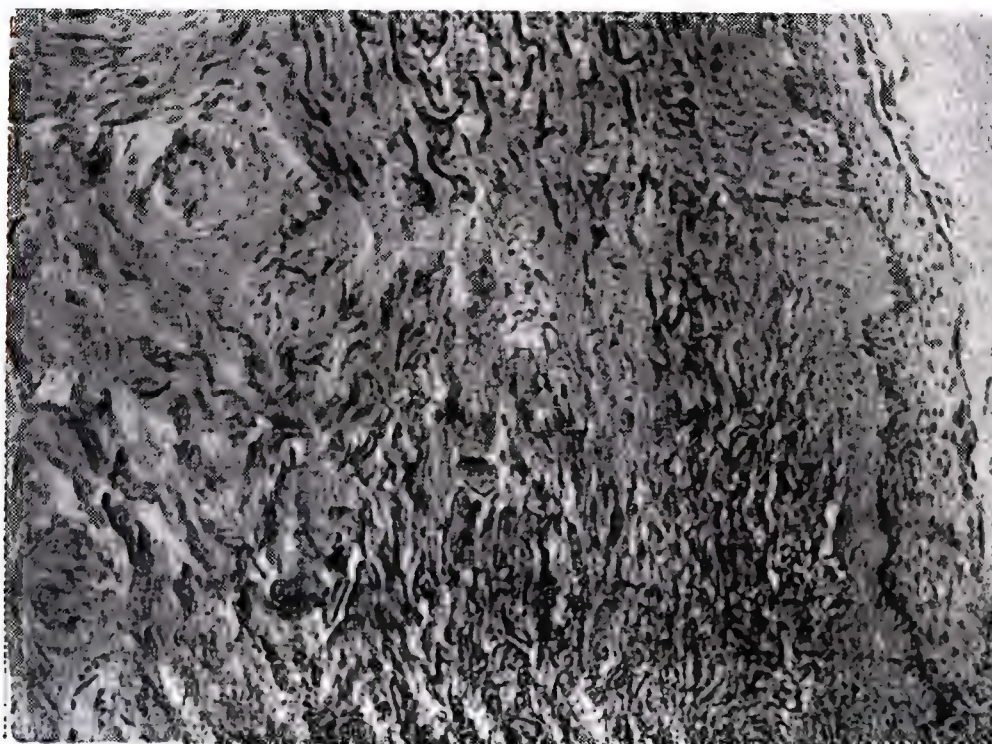


Fig. 197. — Sclerodermie; tegument; colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

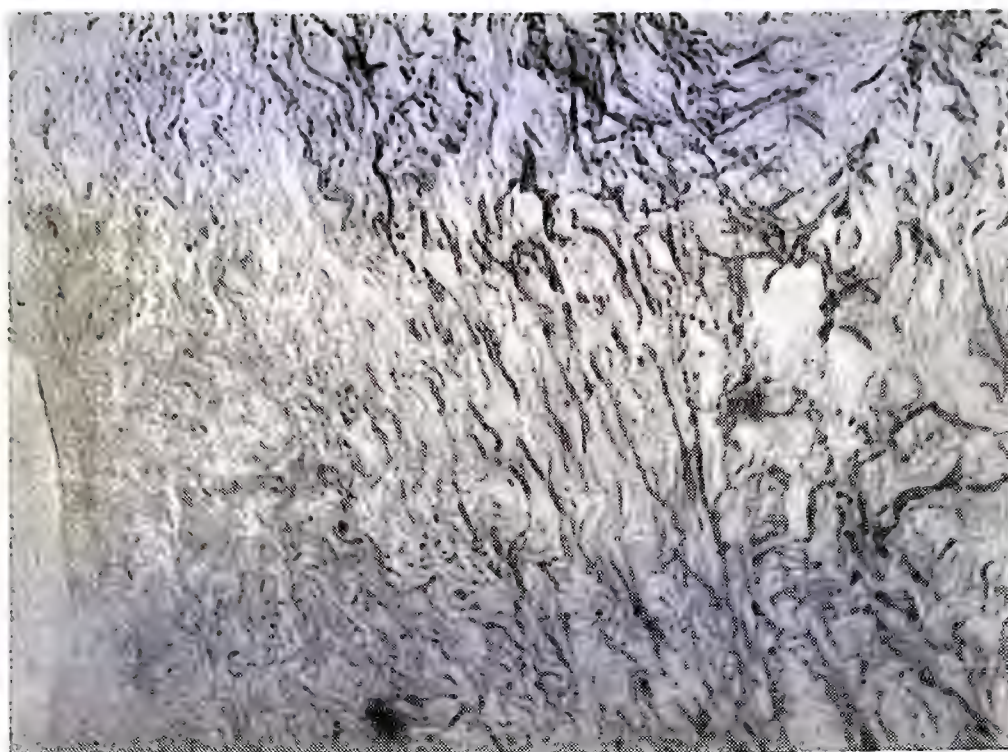


Fig. 198. — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

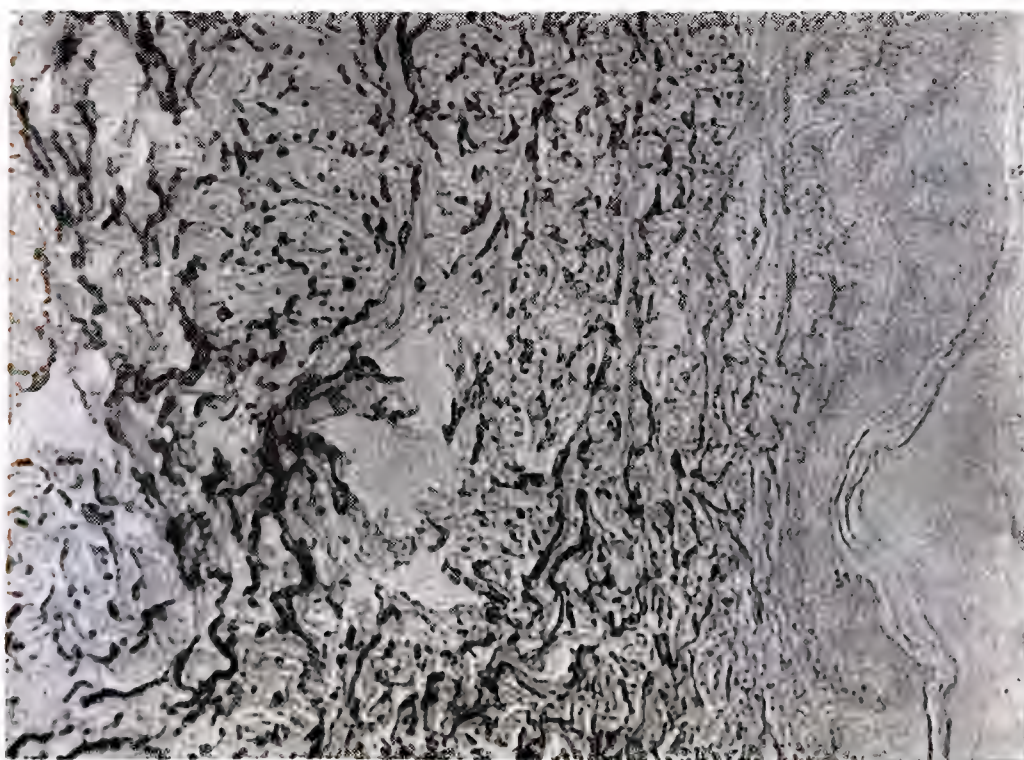


Fig. 199. — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

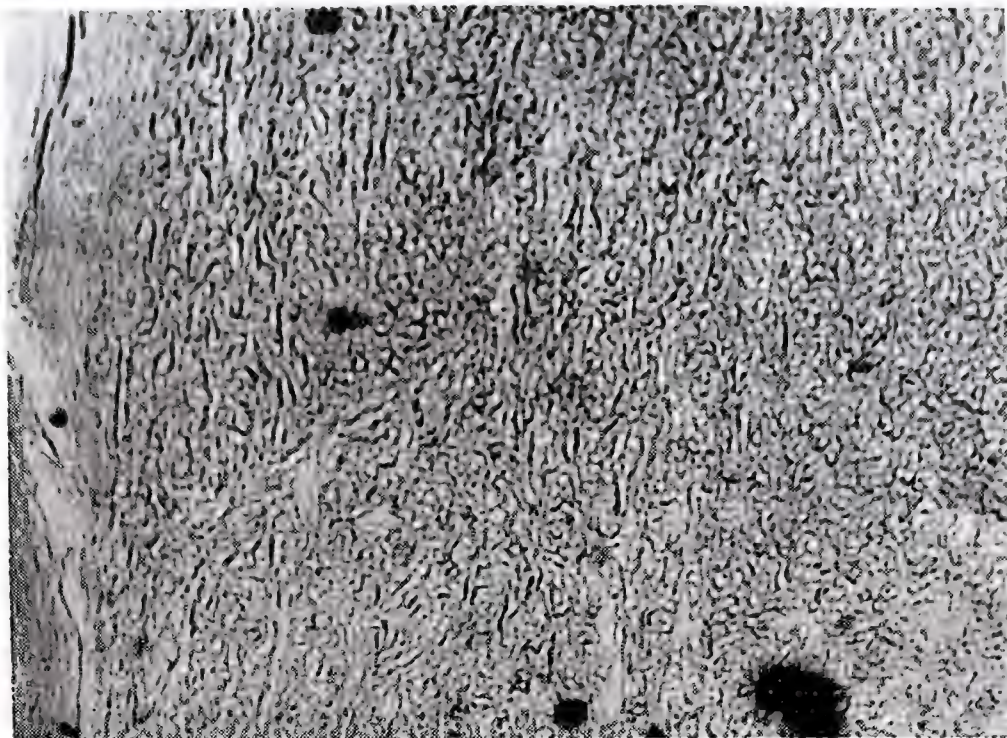


Fig. 200. — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

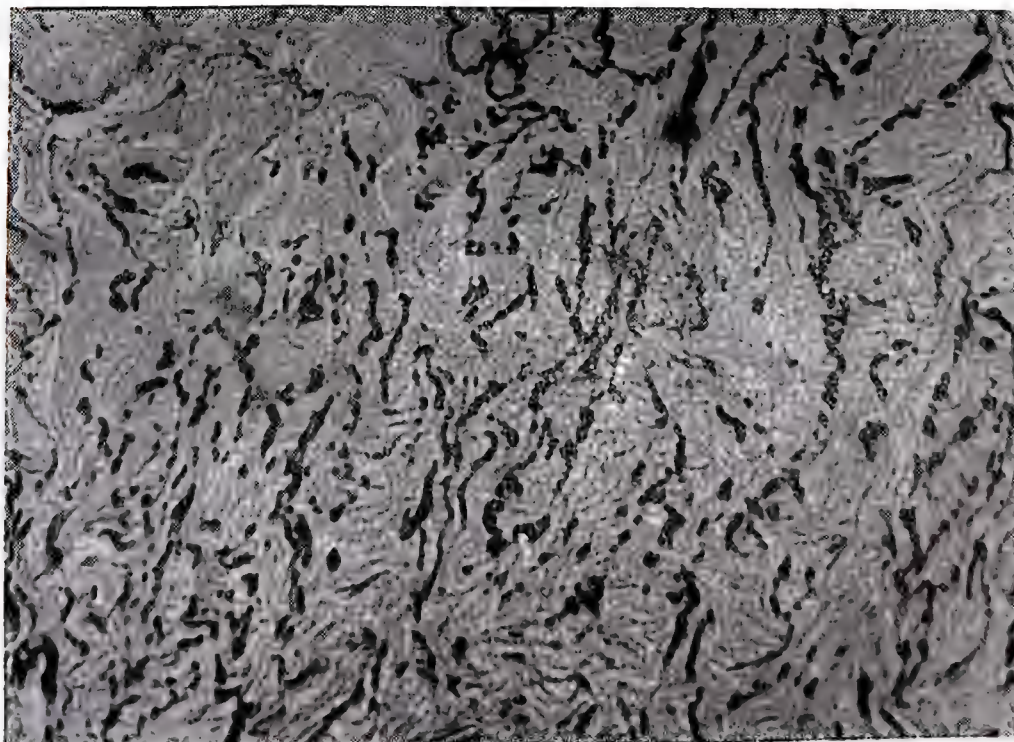


Fig. 201. — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

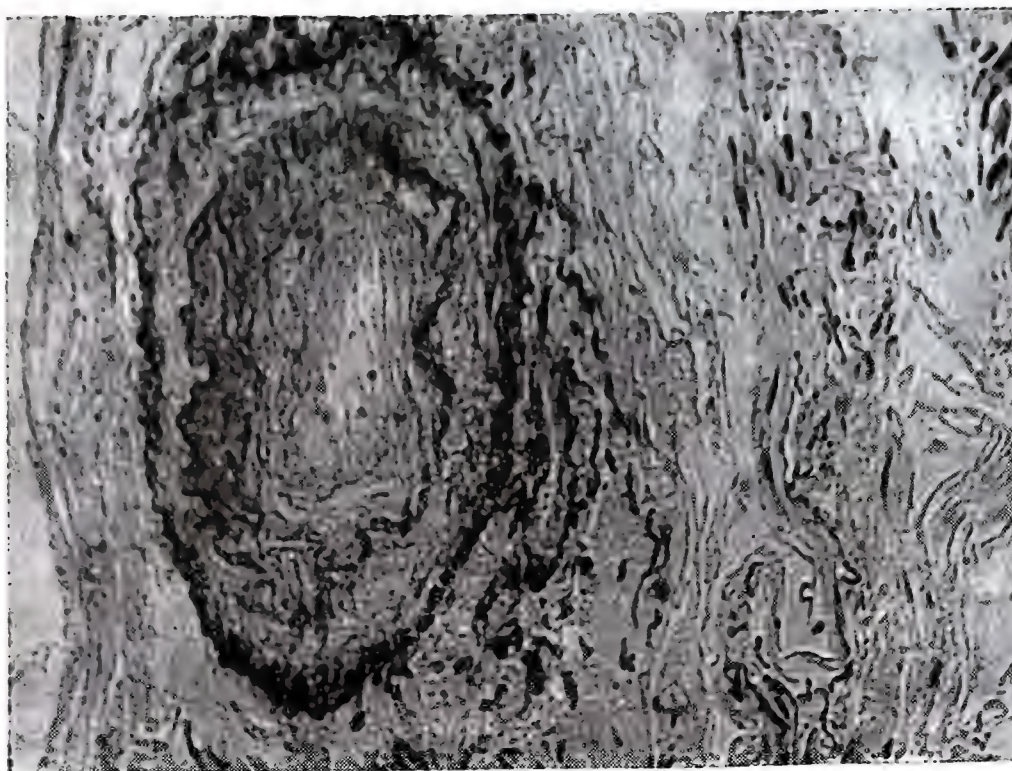


Fig. 202. — Sclerodermie, Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

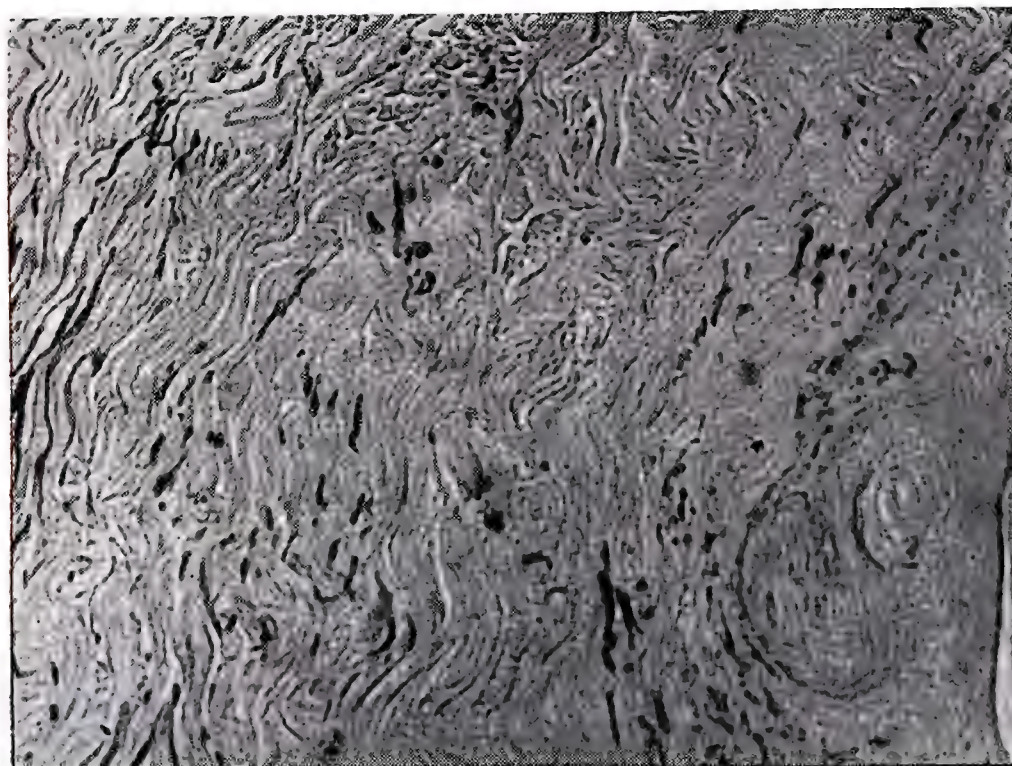


Fig. 203. — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

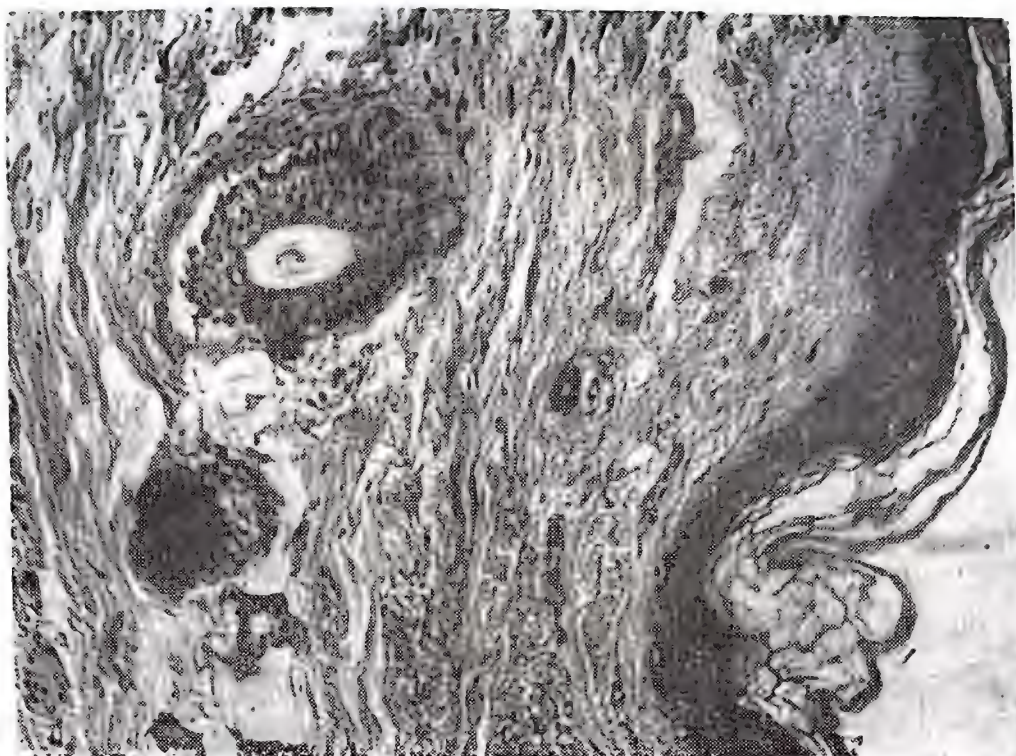


Fig. 204. — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 205. — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10 . Explicația în text.

trate histiocitare (figura nr. 206). Densitatea fibrelor colagene groase poate deveni extremă, realizând aspectul de placarde, chiar și acolo unde capilarele conțin hematii bine individualizate. Remarcăm faptul că limfaticele vecine nu sînt dilatate, iar în dermul superficial, subepidermic, fibrele fine predomină cu mult. Se remarcă o densitate inegală a nucleilor (figura nr. 207 și nr. 208). Colorația Gomori arată o scădere marcată a argentofiliei fibrelor reticulare (figura 209). Reacția PAS rămîne negativă mai ales acolo unde fasciculele colagene sînt foarte groase, cu aspect hialinic sub un epiderm cu denivelări profunde foarte pronunțate. Se remarcă, de asemenea, prezența, îndeosebi în dermul profund, a infiltratului histiocitar (figura nr. 210). Pe unele preparate colorația PAS este total negativă, rămînînd un ușor grad de pozitivitate în jurul elementelor vasculare (figura nr. 211), sau a anexelor, îndeosebi a glandelor sudoripare (figura nr. 212). Uneori elementele mucopolizaharidice pot rămîne prezente și la nivelul papilelor dermice ce uneori pot să persiste. O mențiune aparte trebuie făcută asupra reacției vasculare întîlnite în sclerodermie. Astfel se constată procese de endotelită mai ales în dermul profund și hipoderm (figura nr. 213). Remarcăm în jurul vaselor bogate infiltrate limfoplasmocitare (figura nr. 214), iar uneori pereții arteriolarilor apar modificați ca structuri fibroase și densitate sporită de nuclei în același timp capilarele venoase fiind dilatare (fig. 215 și 216). Se constată, de asemenea, prezența în interiorul vaselor ce evidențiază procese de endotelită și a unor trombi (figura nr. 217). Cercetarea histopatologică a limfaticelor tegumentare la bolnavi cu sclerodermie după injectare de albastru Evans (78), ne arată la colorațiile obișnuite omogenizarea pereților vasculari (figura 218). Colorația pentru elastic indică afectarea masivă a rețelei elastice fibrilare (figura nr. 219). Colorația V. G. relevă un proces masiv de fibroză ce interesează structurile colagenice din pereții vasului limfatic (figura 220). Iar colorația PAS, indică păstrarea structurilor mucopolizaharidice pînă în etape destul de avansate (figura nr. 221). Cercetarea unor limfatice situate pe fața dorsală a piciorului la bolnavi cu sclerodermie indică leziuni asemănătoare (figura nr. 222). Cercetarea cazurilor de periarterită nodoasă ne indică următoarele leziuni : se remarcă prezența arteriolelor cu infiltrat perivascular limfoplasmocitar, peretele arteriolar evidențiind un grad moderat de fibroscleroză (figura nr. 223). Se relevă adventiția vasculară încărcată cu un material omogen și relativ intens colorat, în jur existînd elemente voluminoase de tip histiopoliblastic, în contrast cu limfopoliblastele marginale mult mai mici. Se remarcă, de asemenea, prezența necrozei fibrinoide (figura nr. 224). Pe alte preparate, de asemenea, se verifică leziunea periarteriolară cu o componentă poliblastică și histioidă evidențiindu-se în plus că ramurile vasculare mai mici, de asemenea arată manșoane inflamatorii (figura nr. 225).

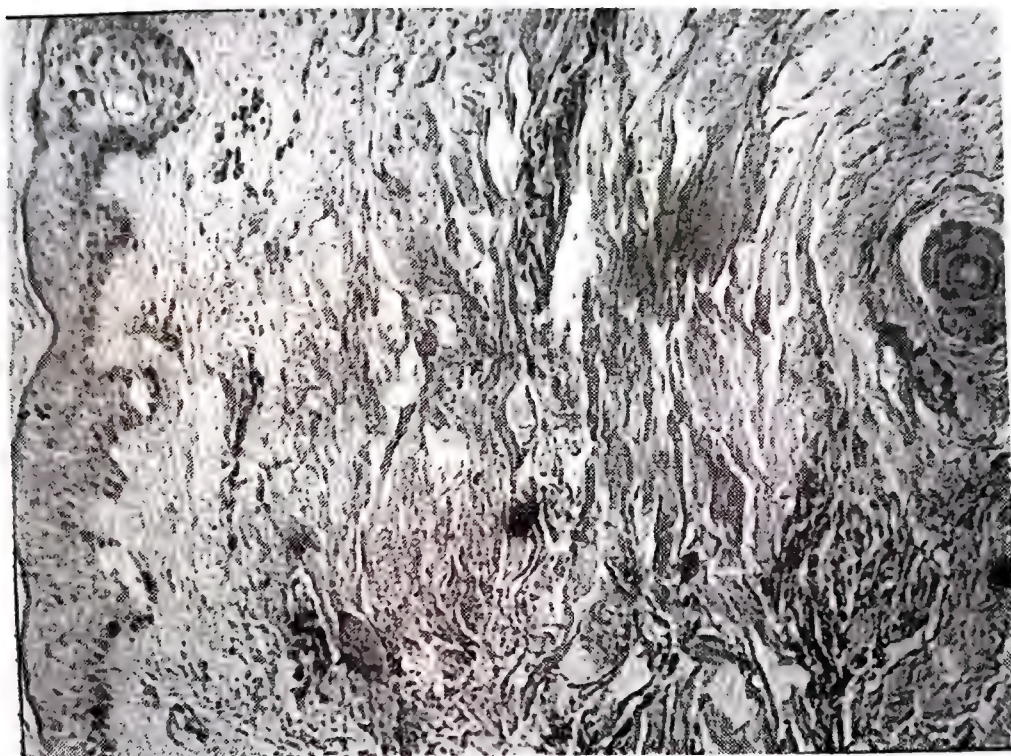


Fig. 206. — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

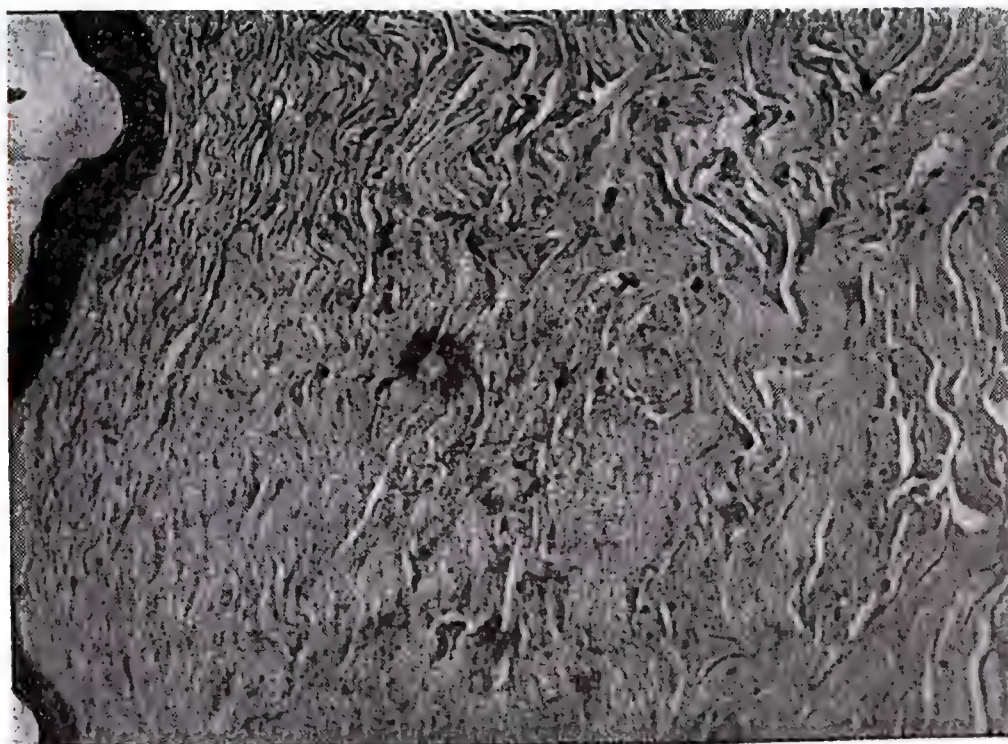


Fig. 207. — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

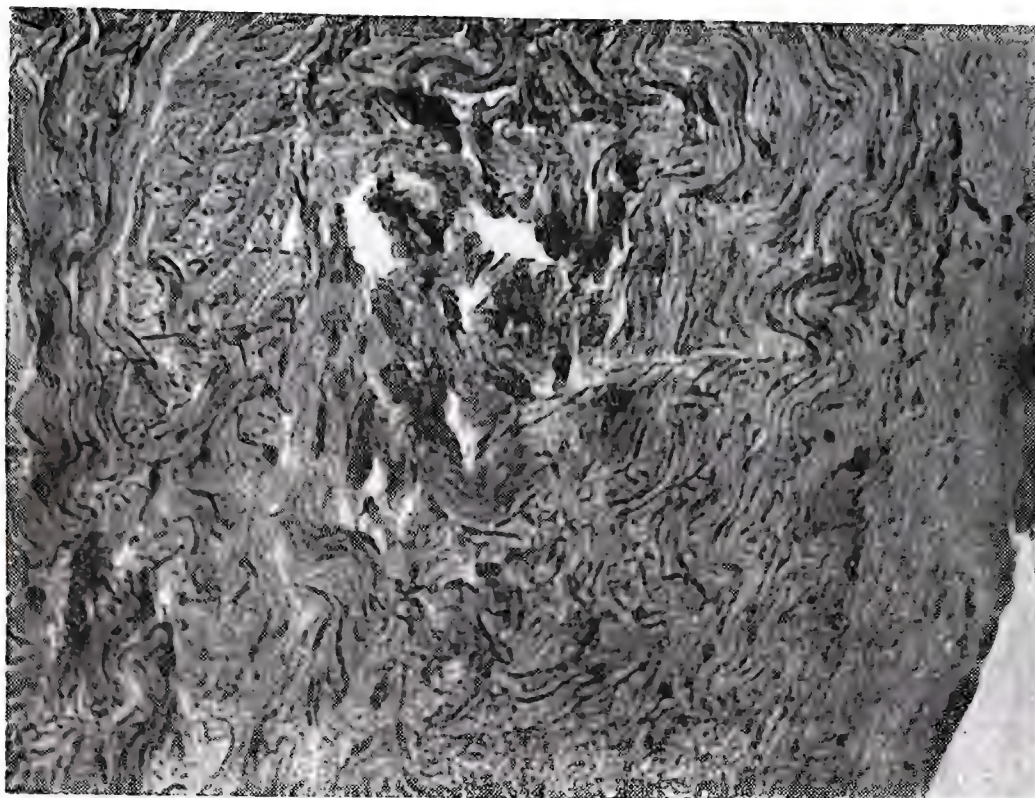


Fig. 208. — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 209. — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10, Explicația în text.

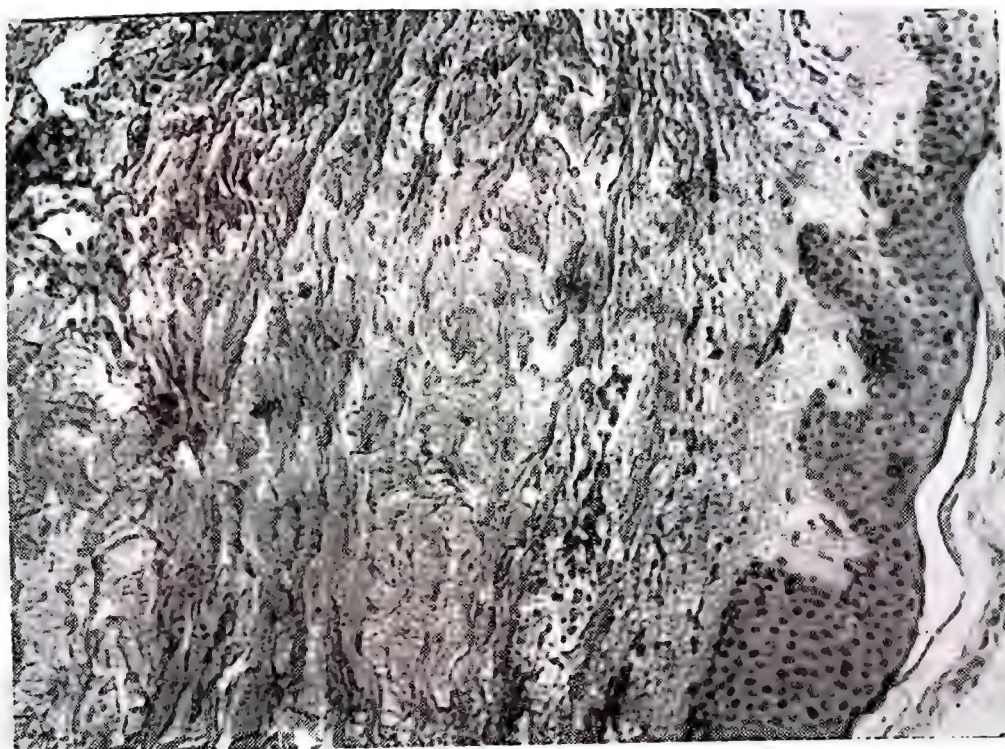


Fig. 210. — Sclerodermie. Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10X20. Explicația în text.

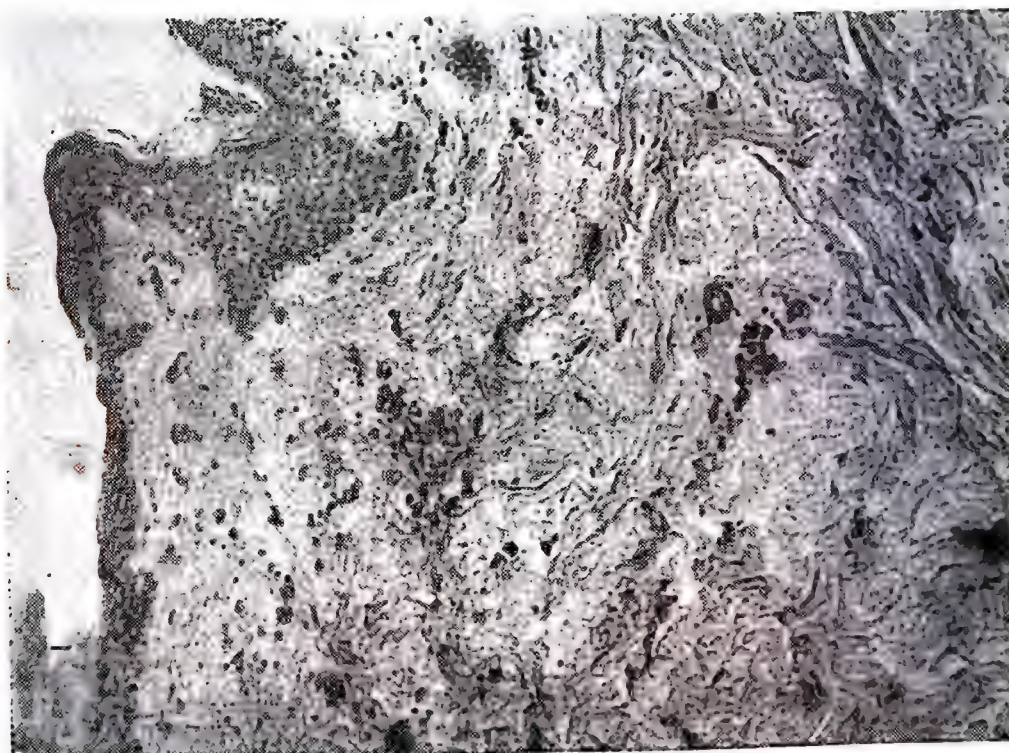


Fig. 211. — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10X20. Explicația în text.

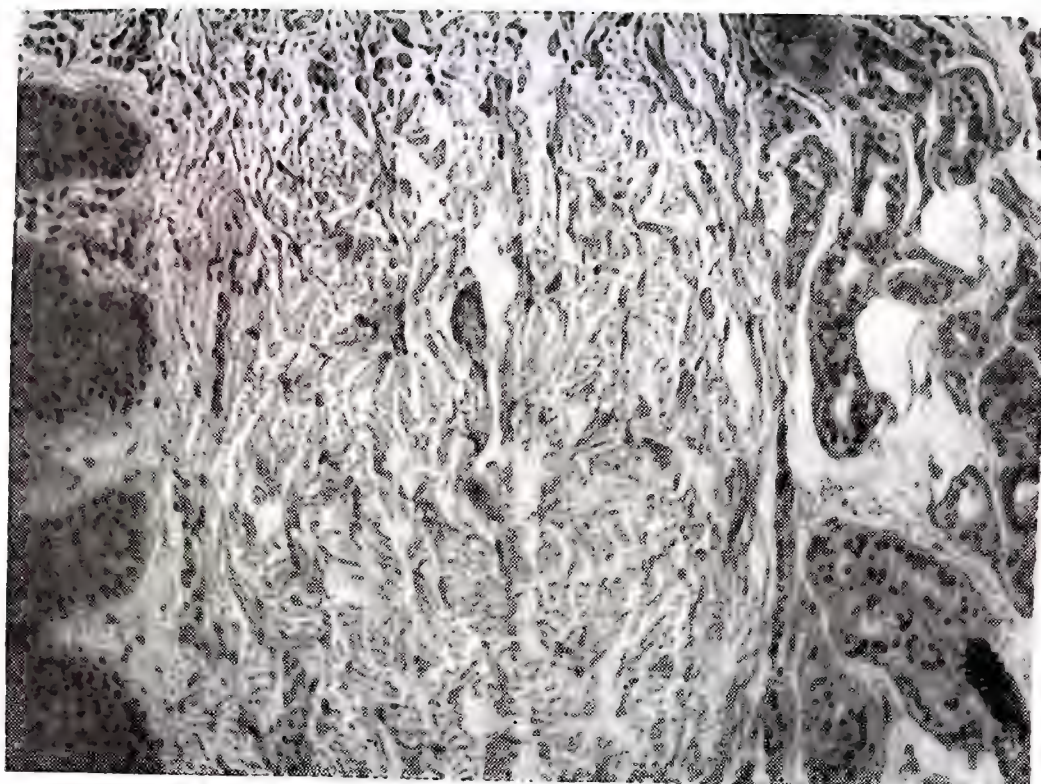


Fig. 212. — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

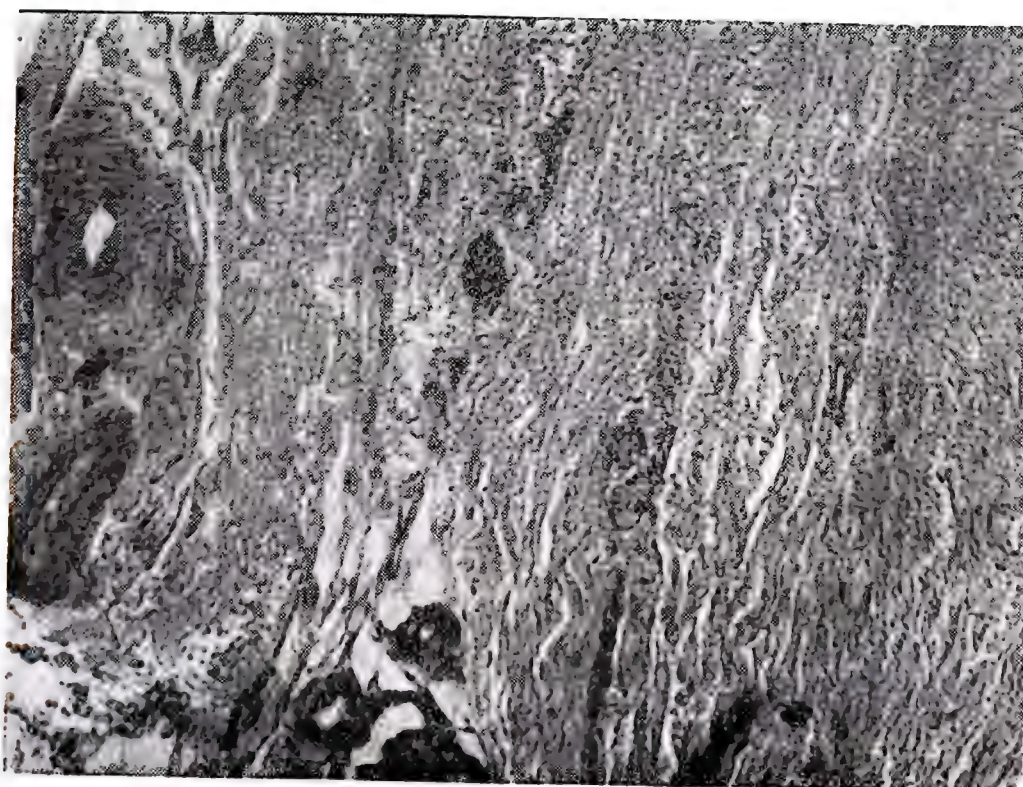


Fig. 213. — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

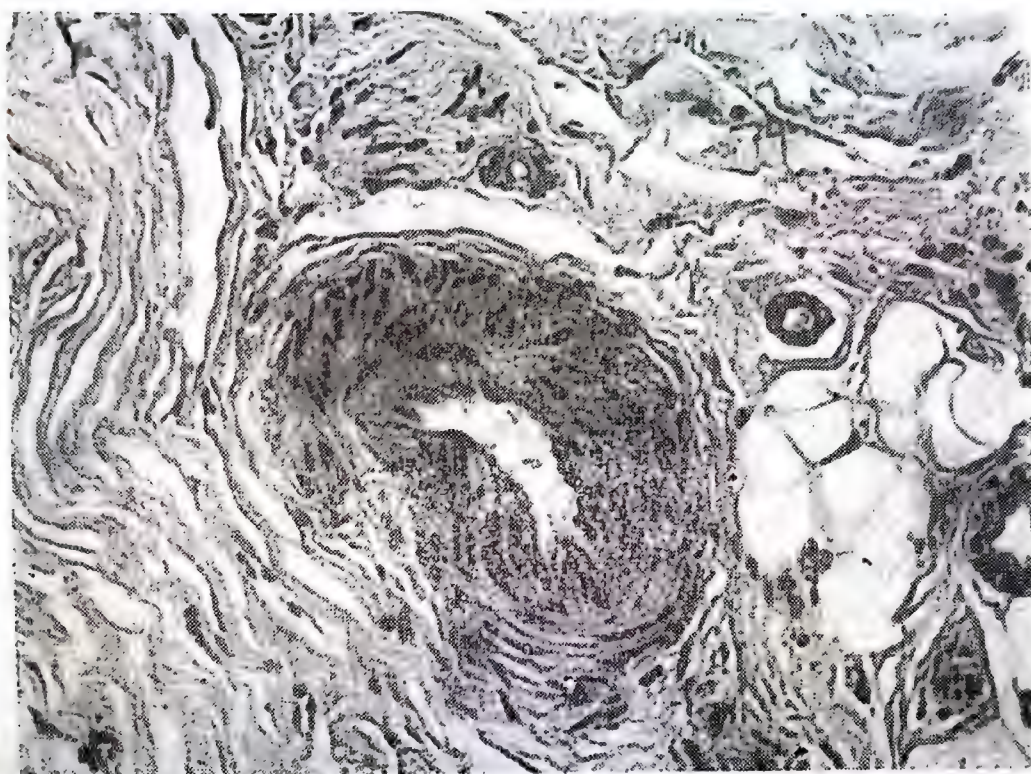


Fig. 214. — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.

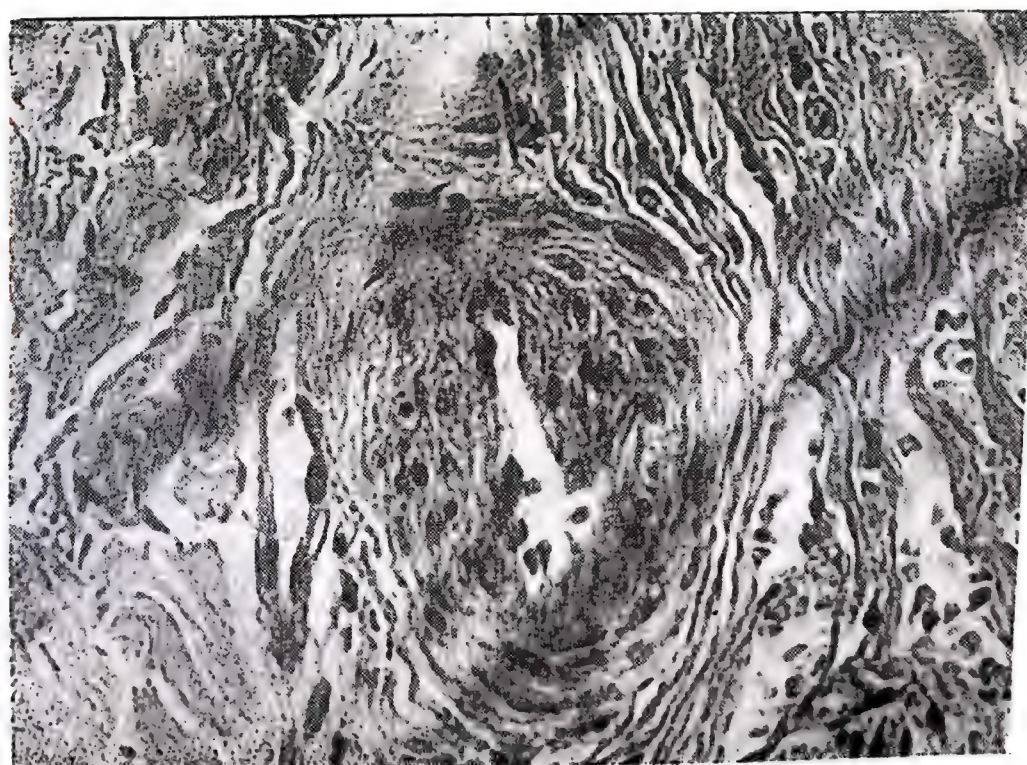


Fig. 215. — Sclerodermie. Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

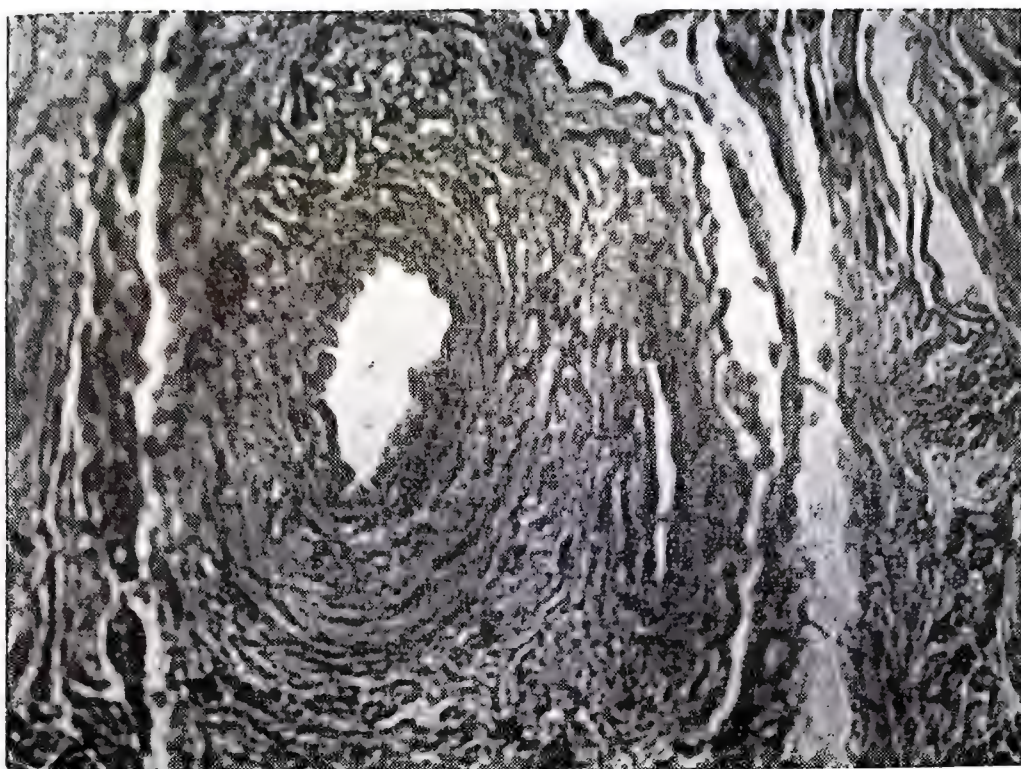


Fig. 216. — Sclerodermie. Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

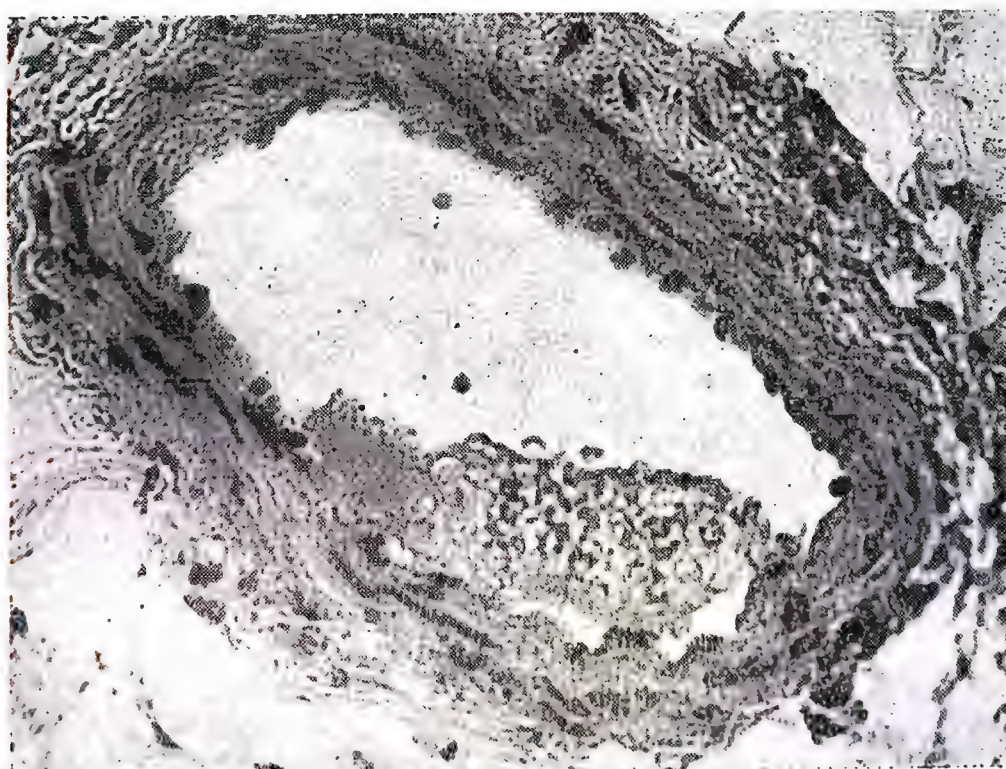


Fig. 217. — Sclerodermie. Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

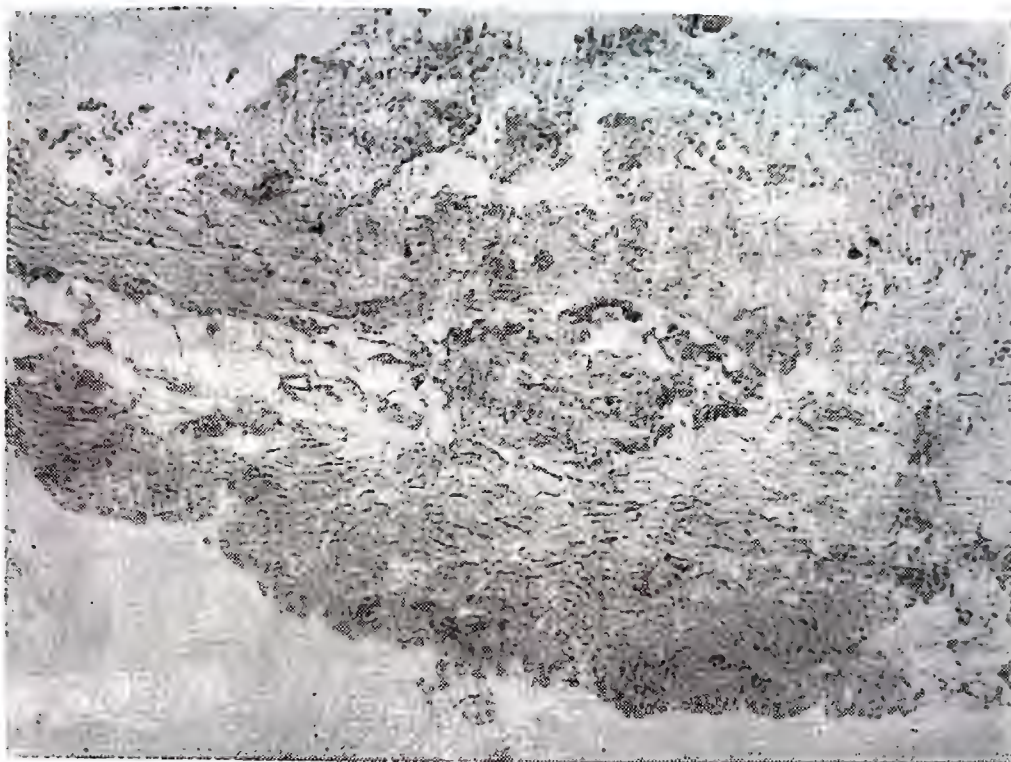


Fig. 218. — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

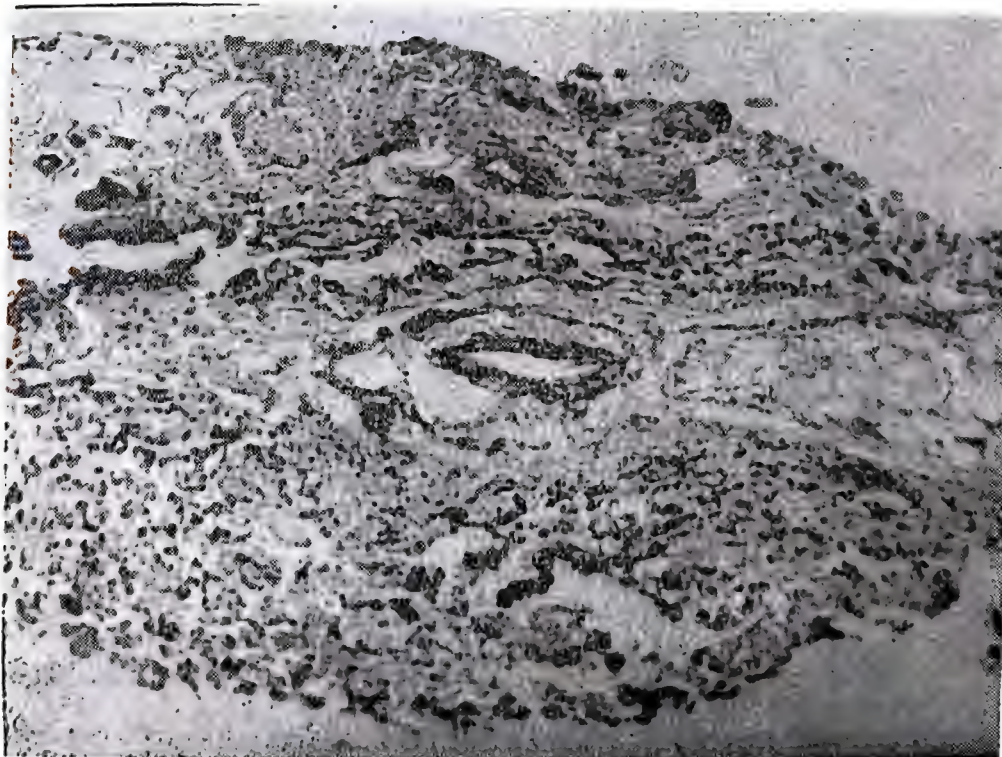


Fig. 219. — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



Fig. 220. — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.

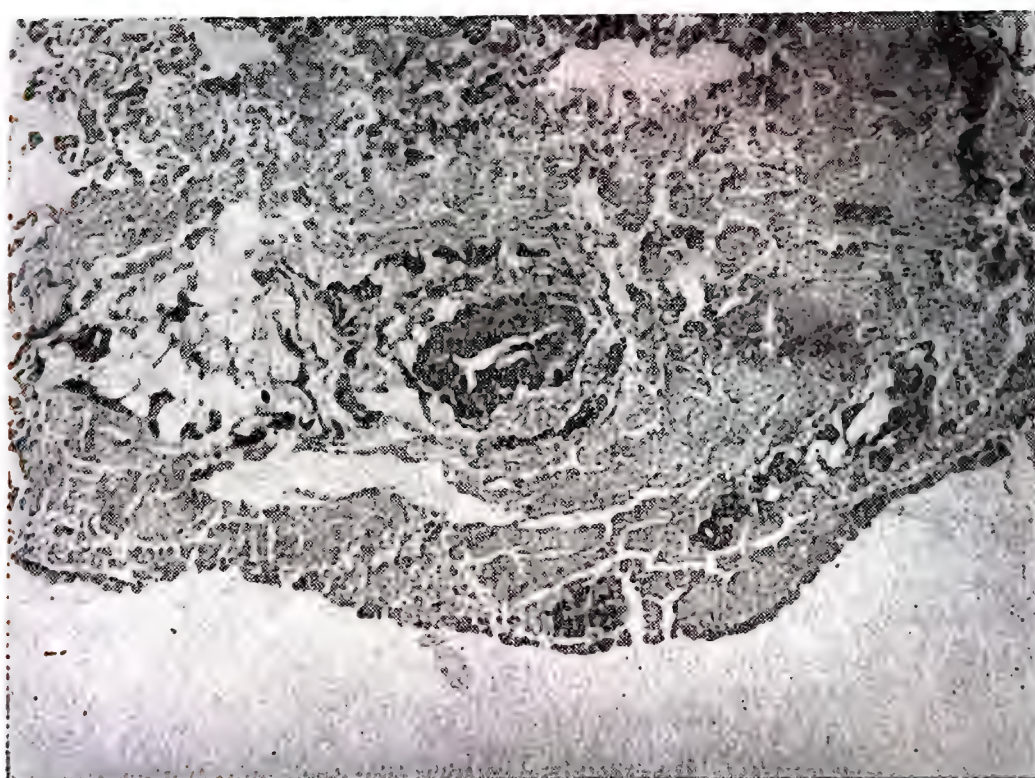


Fig. 221. — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20 . Explicația în text.



Fig. 222. — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

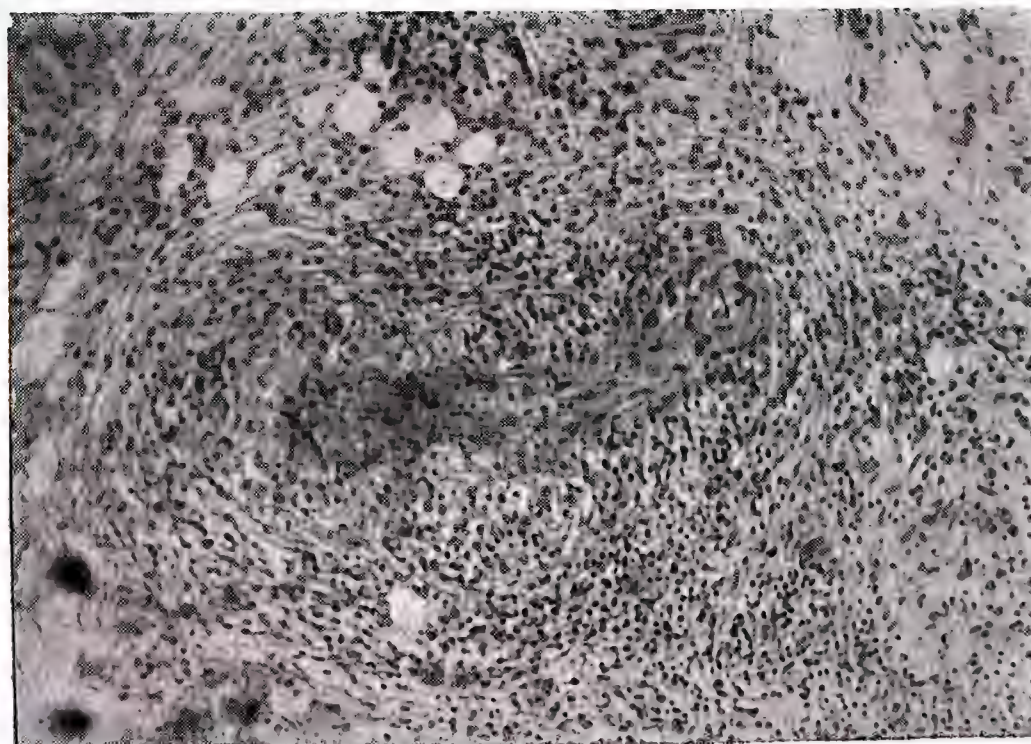


Fig. 223. — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

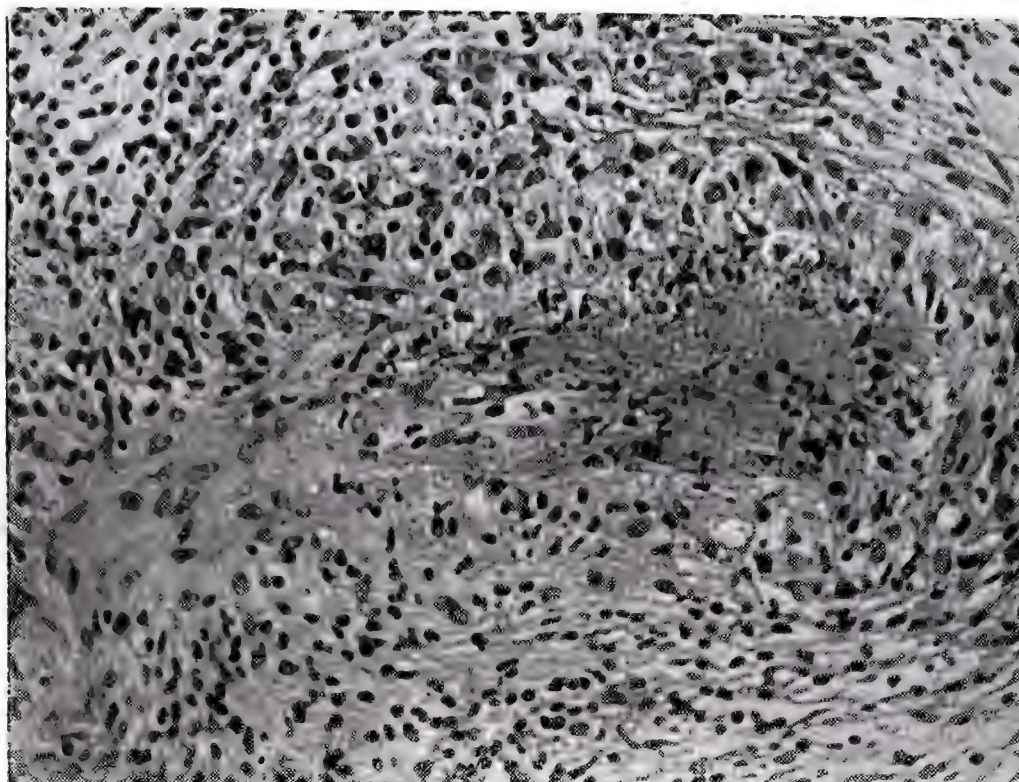


Fig. 224. — Periarterită nodoasă. Arteriolă. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X20. Explicația în text.

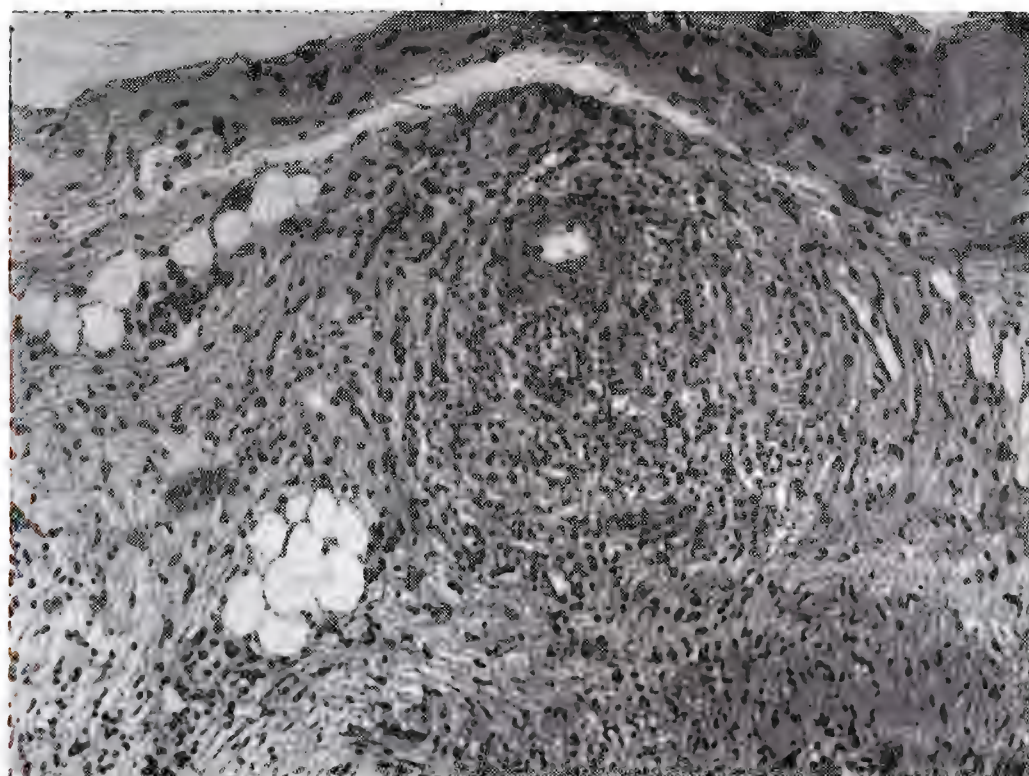


Fig. 225. — Periarterita nodoasă. Arteriolă. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X10. Explicația în text.

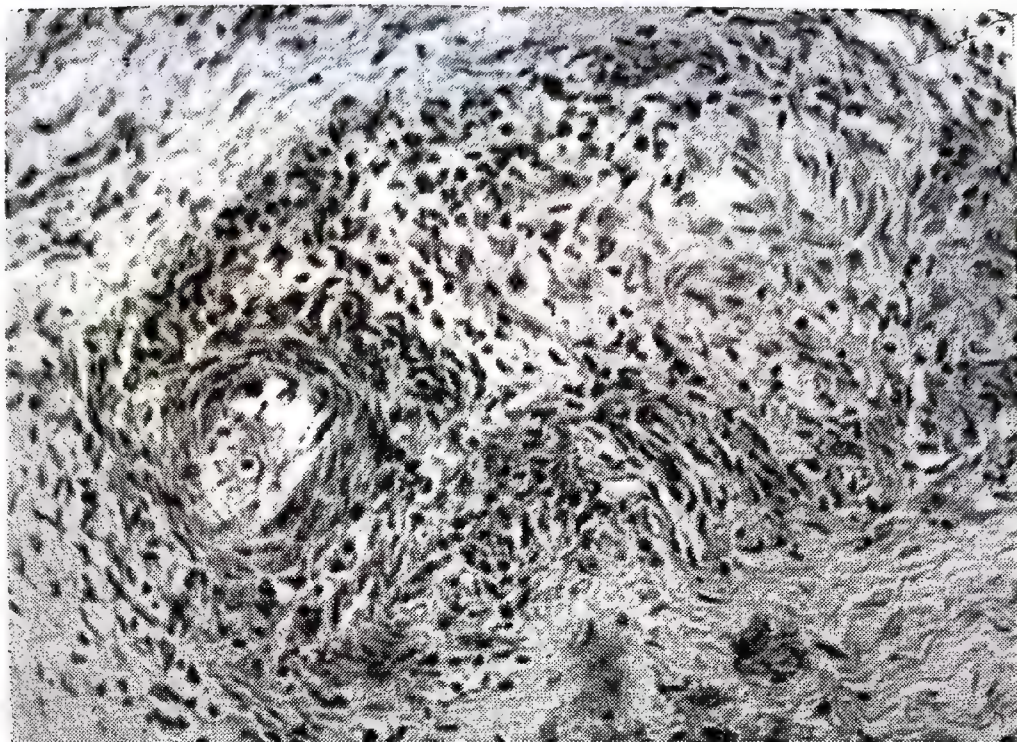


Fig. 226. — Periarterită nodoasă. Arteriole. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X10. Explicația în text.

Polimorfia elementelor reactive din derm, poate realiza aspecte cu totul particulare sub forma unor elemente slab colorate imbricate ca foile unui bulb de ceapă uneori. Periferia însă rămîne formată din elemente limfoide și fibroblastice masive (figura nr. 226). Uneori, procesul infiltrativ din hipoderm se extinde și în interstițiile fibrelor musculare striate, realizînd o miozită disecantă aflată aici la stadiul infiltrativ. Tendința la extensiune apare și prin componenta histiocitară relativ bogată ca și prin abundența formelor histiopoliplastice, avînd probabil un rol prefibroblastic (figura nr. 227). La limita dintre hipoderm și musculatura striată se remarcă o zonă cu o relativ mare bogăție de nuclei în contrast cu endomiziu care practic nu prezintă decît foarte rare elemente migratorii (figura nr. 228). În musculatură se constată leziuni degenerative și infiltrate histiopoliplastice asemănătoare cu cele din conjunctivoza experimentală (figura nr. 229).

În jurul vaselor, se relevă o foarte marcată infiltrație limfohistio-plasmocitară (figura nr. 230), iar necroza fibrinoidă este, de asemenea, evidentă (figura nr. 231). Și în cazul acestor leziuni PAS pozitivitatea diminuează progresiv, iar structurile elastice apar diminuate și fragmentate.

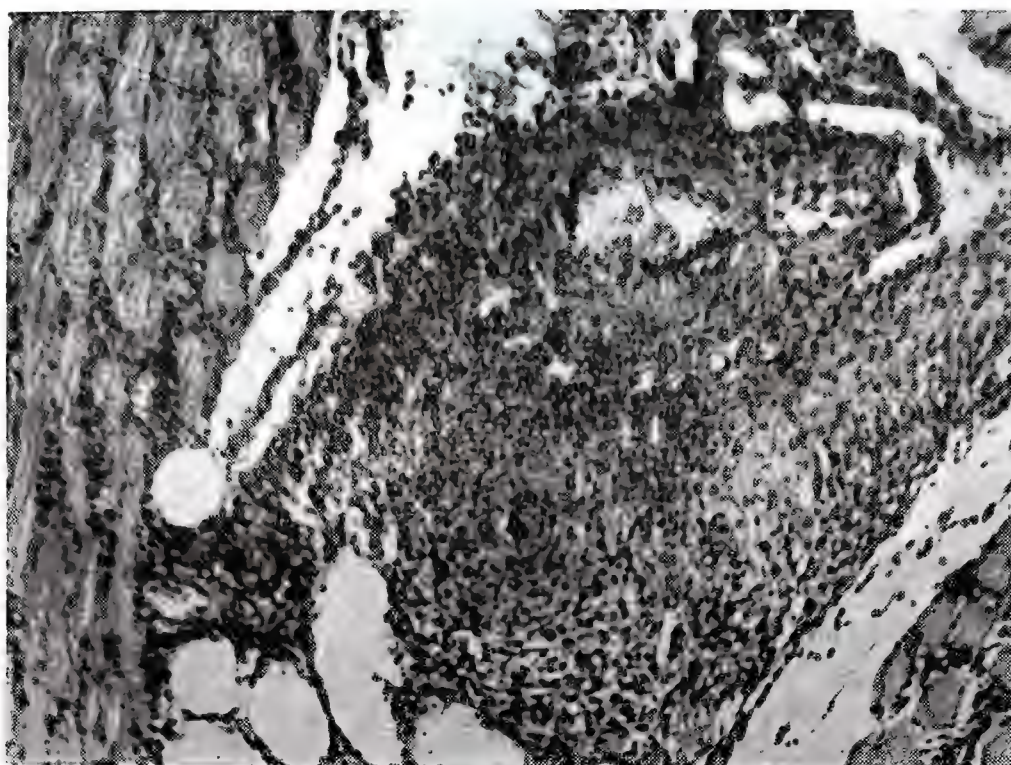


Fig. 227. — Periarterită nodoasă. Arteriole. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

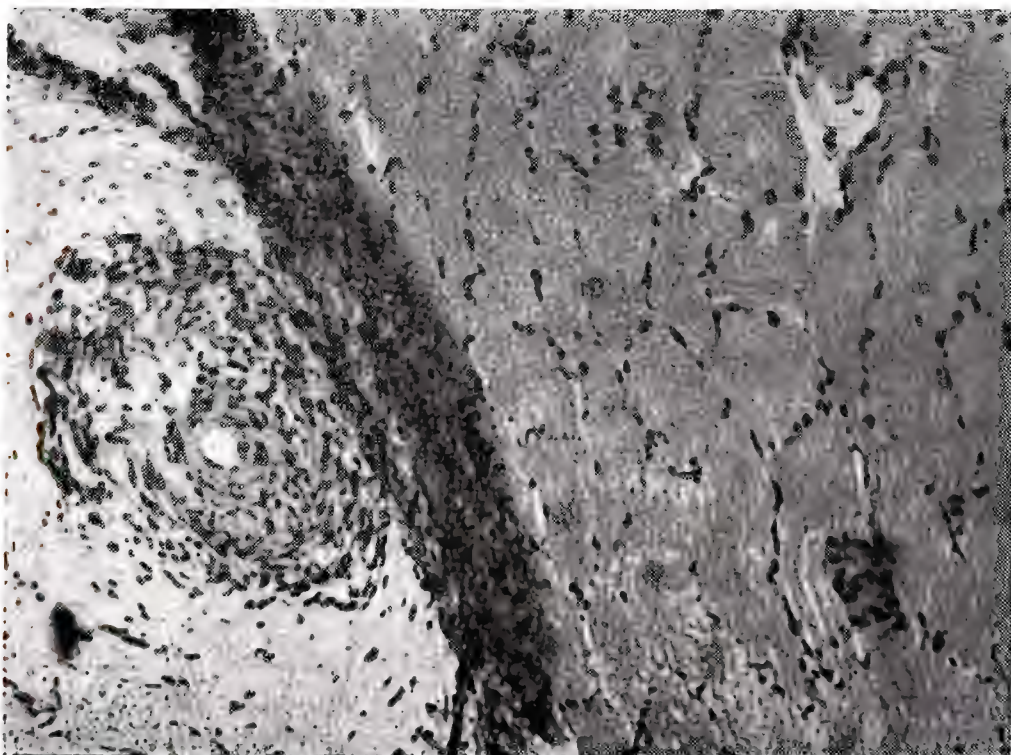


Fig. 228. — Periarterita nodoasă. Hipoderm. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

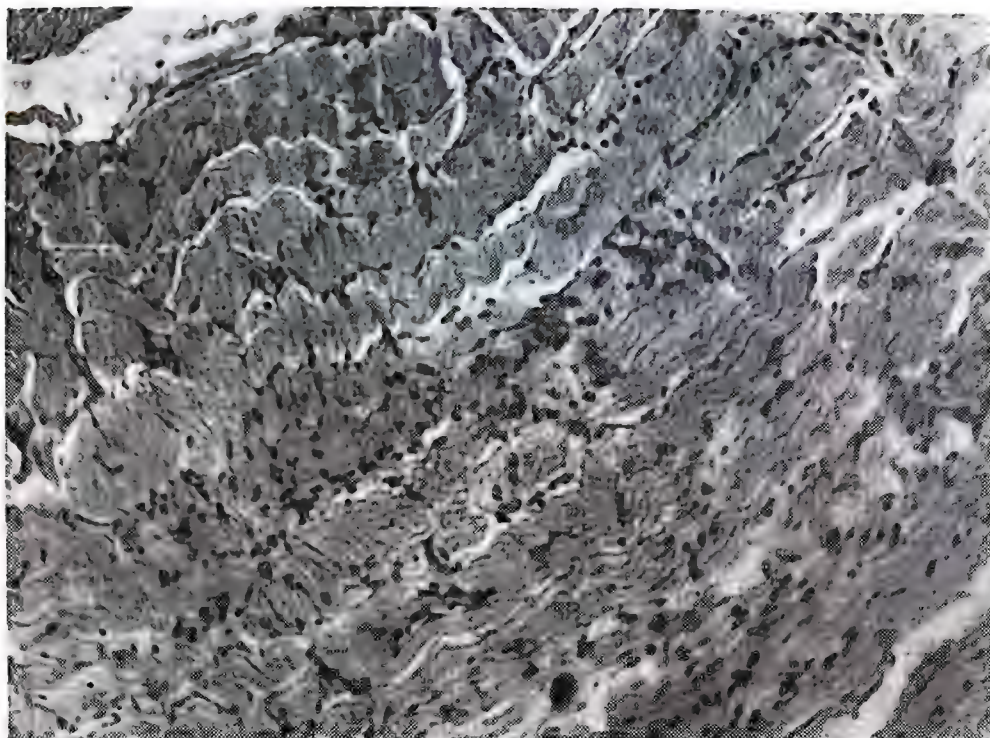


Fig. 229. — Periarterită nodoasă. Hipoderm. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

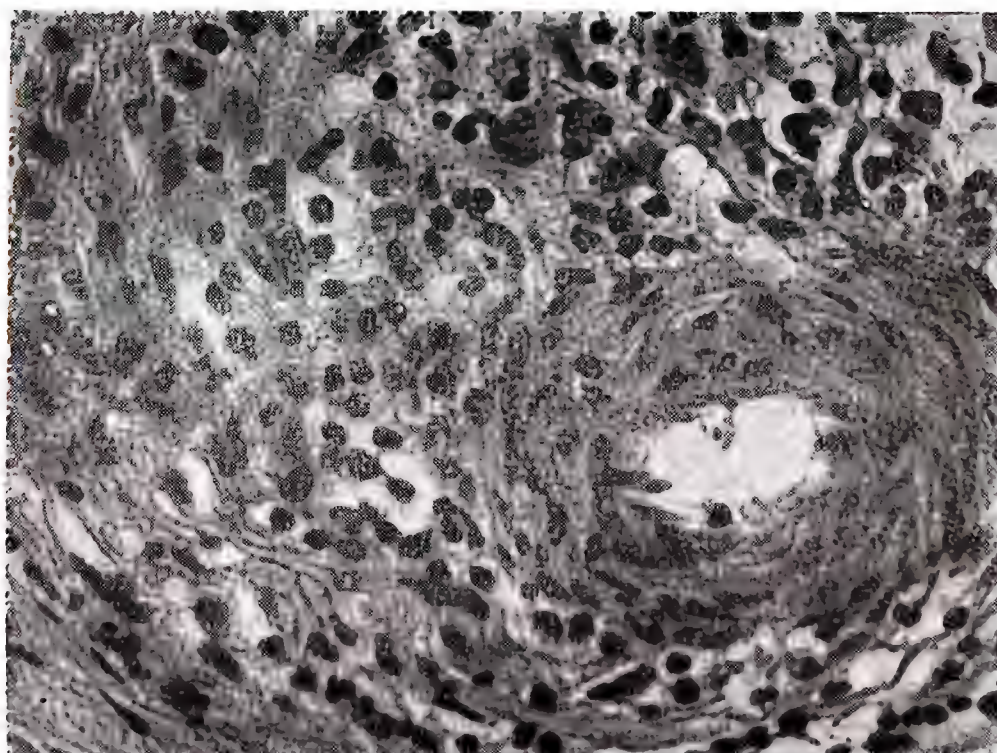


Fig. 230. — Periarterită nodoasă. Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

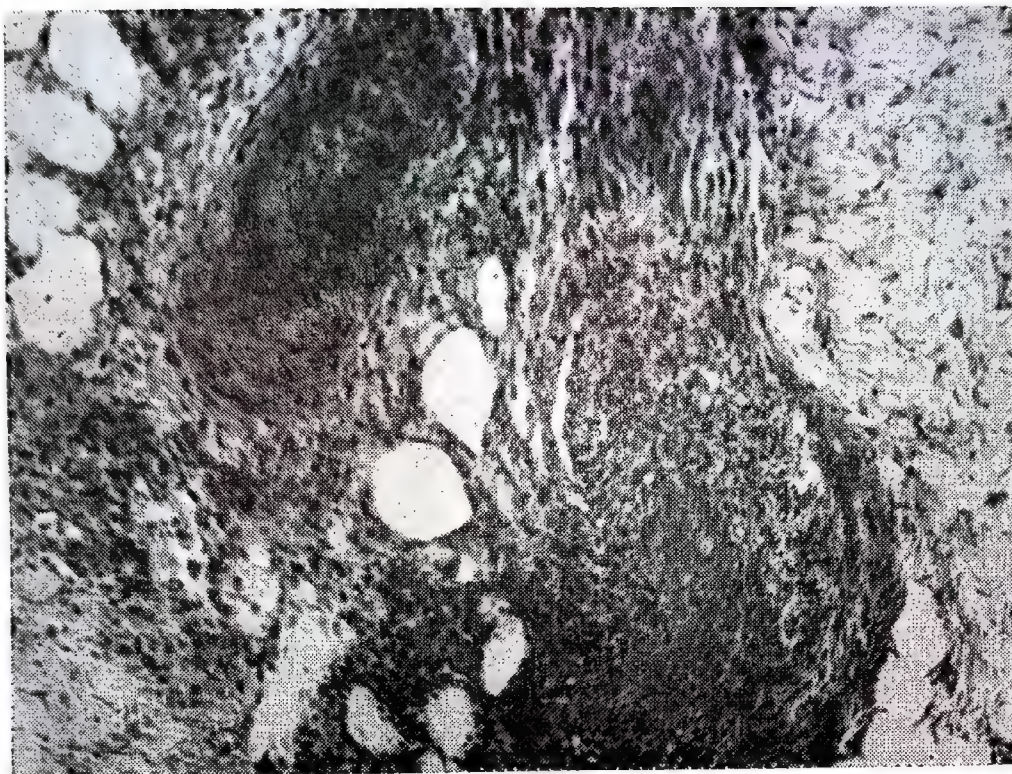


Fig. 231. — Periarterită nodoasă. Vas sanguin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10X40. Explicația în text.

V

INTERPRETAREA UNOR REZULTATE PROPRII OBȚINUTE
PE MODELELE DE CONJUNCTIVOZĂ REALIZATE

Privitor la aspectele histopatologice evidențiate pe modelele noastre experimentale de conjunctivoză de tip sclerodermic și tip porfirie asociate cu acțiunea a diferiți factori biologici și corelate cu elementele histopatologice decelate pe cazurile din clinica umană, se pot aprecia sintetic următoarele :

La lotul a) (*conjunctivoză de tip sclerodermic*), considerind global leziunile remarcăm următoarele : un grad relativ de edem din ce în ce mai intensificat de la suprafață spre profunzime, paralel cu secvențele procesului experimental. Acesta pare a corespunde și hiperemiei și proceselor reactive manifestate prin infiltrații limfohistiopoliblastice. Predomină net în tegument elementul limfoid. Colorația pentru elastic arată distrucția progresivă, începînd cu intervalul de 3 luni, a rețelei elastice. Edemul persistă chiar atunci cînd excesul de fibre colagenice la intervalul de 4 luni, devine accentuat. Materialul PAS pozitiv diminuează progresiv, cu progresiunea leziunilor, păstrîndu-se însă în stadiile avansate în structura peretilor arteriolari. De remarcat că fibrele musculare din hipoderm, începînd cu intervalul de 4 luni, pot prezenta leziuni degenerative cu aspect de balonizare, ducînd la compresiunea elementelor musculare vecine, ce apar deformate. În stadiile avansate, la 6 luni, se constată proliferarea fibroasă între fibrele musculare și existența de infiltrate histiolimfoplasmocitare.

Leziunile hepatice ce apar doar la 4 luni, se relevă prin existența unei ectazii a capilarelor lobulare însoțită de un exces de elemente kupfferiene și de hepatocite, citopicnotice, acestea din urmă corespunzînd probabil atît elementelor resorbite de origine extrahepatică, precum și celulelor Kupffer într-o etapă înaintată a lezării lor. Reactivitatea hepatocitară de obicei se manifestă prin anizocorie și anizocromie, dar în cazul de față prezența nucleilor bigeminați este o dovadă că adaptarea

hepatocitului se menține relativ bună. Constatarea aceasta trebuie însă să țină seama de steatoza spumoasă moderată a hepatocitelor, de cario-picnoza lor consecutivă, ca și de procese mai puțin frecvente, ce duc la necroza de coagulare a unor hepatocite. Elasticul hepatic este diminuat, rețeaua reticulică prezintă leziuni minime iar mucopolizaharidele își păstrează, în general, dispoziția.

În plămîn sînt asociate emfizemul compensator, staza vasculară și alterarea alveolelor cu elemente descumate, ceea ce accentuează în plus acest aspect, infiltratele fiind predominant histioplasmocitare în interstii. Leziunile elastice, cu predominanță a celui alveolar, sînt frecvente și apar constant după 4 luni. Miocardul arată în mod semnificativ atît fibre cu striția transversală păstrată cît și fibre cu modificări distrofice, însoțite de hiperplazie conjunctivă, distrucția elasticului și infiltrate histioplasmocitare ce devin mai numeroase, paralel cu procesul de fibroză. Leziunile în mușchii striati apar la 3 luni, și denotă aceleași procese de distrofie și fibroză. În stadii tardive apar, de asemenea, leziuni intestinale caracterizate prin fibroza submucoasei și leziuni renale, caracterizate prin descumare epitelială și tulburări în dispoziția mucopolizaharidelor.

Toate aceste aspecte lezionale caracterizate generic prin hiperplazia conjunctivă, reacția celulară histioplasmocitară și poliblastică, procesele de endotelită arteriolară, distrucția elasticului la nivelul tuturor organelor, pledează pentru o afectare sistemică a țesutului conjunctiv. Avem deci de a face cu o conjunctivoză care, dată fiind afectarea mult mai marcată a tegumentului comparativ cu componentele fibrilare conjunctive, din celelalte sectoare ale organismului și dat fiind aspectul de fibroză tegumentară, cu diminuarea anexelor, atrofia epidermului și leziuni distrofice în musculatura dermo-hipodermică, pledează pentru o conjunctivoză de tip sclerodermic. Menționăm încă din acest moment al discutării rezultatelor că nu ne raliem părerii majorității autorilor care consideră că modelul experimental de intoxicație cu beta-amino-propionitril la șobolani este o colagenoză experimentală, întrucît nu se întîlnesc toate leziunile histopatologice ale colagenozelor și nici nu se reproduce întreaga dinamică morfobiologică de constituire a diferitelor complexe lezionale, începînd cu intumescența mucoidă și terminînd cu scleroza. Dat fiind acest fapt, noi considerăm că în acest caz putem vorbi de o conjunctivoză experimentală, fiind întrutotul de acord cu punctul de vedere al existenței unei distincții între colagenoze și conjunctivoze, evidențiată de către Strucov (435).

În ce privește modul de acțiune al beta-amino-propionitrilului, considerăm că este vorba de un mecanism metabolic, care conduce la tulburarea lanțului sintezei scleroproteinei colagene. În acest sens, datele din literatură aduc elemente de ordin bio-fizico-chimic, de natură să elucideze acțiunea factorilor latirogeni. Se cunoaște astăzi, că acești factori latirogeni pot fi clasificați în 4 grupe : 1) nitrilii organici ; 2) ureidele și samicarbazidele ; 3) hidrazidele de tipul hidrazida acidului izonicotinic și 4) unele hidrazone compuse de tipul semicarbazidelor. De asemenea, în ultimul timp se consideră că beta-mercapto-etilamina și compușii sulfhidrilici ar poseda o activitate latirogenică inducînd conjunctivoze experimentale.

Substanța utilizată de către noi — beta-amino-propionitrilul — se încadrează în grupa nitrililor organici.

Se consideră că acești nitrili organici ar bloca grupele carbonil din molecula collagenului, tulburând astfel procesul de polimerizare a structurilor colagene și ducând astfel la apariția conjunctivozei. Cercetări mai recente (542) arată că la nivelul moleculei de collagen intramolecular se stabilesc următoarele legături: 1) alfa-NH₂-peptidică; 2) legături de hidrogen între grupa NH- a unui lanț peptidic — cu grupa CO a unui alt lanț; 3) legături esterice de tipul alfa și beta aspartil și legături peptidice de tipul epsilon-amino-lizină. Acestea demonstrează că sub acțiunea agenților latirogeni am avea de-a face cu o schimbare a raporturilor dintre aceste legături intra-moleculare, în sensul că legăturile de tip beta aspartil, ar scădea considerabil crescând în schimb cele de tip alfa și modificându-se astfel proporția existentă la normal, fapt ce ar conduce la tulburarea proceselor de polimerizare și apariția consecutivă a conjunctivozei. Menționăm că cercetările care au condus la aceste concluzii au fost făcute pe embrion de pasăre, urmărind prin metode biochimice schimbările suferite de conjunctiv în urma injectării de beta-amino-propionitril. Cercetări cu C¹⁴ înglobat în beta-amino-propionitril vin să elucideze modul de acțiune al betaaminopropionitrilului în sensul că se pare că nu ar fi vorba de o acțiune directă ci de o combinație a beta-amino-propionitrilului cu structurile colagene, realizându-se astfel un produs intermediar încă nedefinit care ar fi responsabil de dezorganizarea structurii colagene, element ce, corelat cu ipoteza autoagresiunii în bolile țesutului conjunctiv, aduce perspective noi în acest domeniu. Remarcăm încă de aici că lotul nostru experimental prin asocierea la beta-amino-propionitril a stimulării imune, concordă cu aceste elemente, în sensul că tulburarea structurală a fibrei colagene realizată pe cale metabolică de beta-amino-propionitril ar putea reprezenta elementul princeps al fenomenului de autoagresiune. Nu se știe încă până la ora actuală, dacă această tulburare metabolică caracterizată prin perturbarea structurală în molecula collagenă ar avea loc intracelular, în cursul procesului de sinteză proteică sau extracelular, după realizarea structurii primare sau prin ambele mecanisme.

Menționăm de asemenea, în cadrul acestui mecanism biochimic metabolic de acțiune al nitrililor, că în ultimul timp se consideră că un rol foarte important în perturbarea structurii moleculei colagene în latirism, l-ar avea aldehydele. Astfel, s-au izolat la animalele latirice o serie de amino-aldehyde care ar fi incriminate în tulburarea legăturilor intercatenare. Bornstein (542), socotește că schimbările intra-moleculare intracatenare în decursul collagenozelor ar fi datorită unei condensări de tip aldolic a doi derivați de tip lizilaldehydă a două catene adiacente. Se consideră de asemenea că ar fi perturbat procesul prin care lizina din constituția peptidelor ar fi transformată în aldehydă. De asemenea, se consideră că desmozina și izodesmozina, doi aminoacizi descoperiți în elastină și care ar constitui suportul sintezei lizinei, ar fi opriți în cadrul acestui proces la stadiul intermediar de aldehydă. Acest proces este condiționat de agenții latirogeni, fapt care după McCallum (543), ar fi suportul inhibării formării elasticului în conjunctivoza de tip latiric. Aceste date



vin să fundamenteze pe baze biochimice rezultatele noastre histologice și histochemice care evidențiază că țesutul elastic este cel mai sensibil în cadrul afectării de tip conjunctivă, fragmentarea și dispariția elasticului avînd un caracter sistemic atît în cadrul tuturor modelelor de afectare experimentală a conjunctivului cît și în tegumentul bolnavilor suferinzi de sclerodermie.

Modelul nostru experimental, de conjunctivă de tip sclerodermic, completează astfel printr-un studiu histologic și histochemic datele existente în literatură, îndeosebi datele biochimice, atestînd existența afectării sistemice a tuturor structurilor conjunctive.

O mențiune aparte trebuie făcută asupra leziunilor hepatice, interesînd atît stroma conjunctivă cît și parenchimul. Acest fapt, încă nesemnălat în literatură, evidențiază o corelație strînsă între lezarea structurilor reticuline și elastice hepatice și gradul de afectare al parenchimului, elemente asupra cărora vom mai reveni, fiind de natură să explice o serie de verigi patogene în lanțul morbid al desfășurării bolilor de collagen.

Referitor la lotul b) (*conjunctivă de tip porfirie indusă prin hexaclorbenzen*), remarcăm că leziunile din dermul superficial ar putea fi caracterizate prin edem, fragmentarea structurilor elastice, și o collagenoză hiperplazică în toate structurile dermice, asociată cu procese de endotelită și infiltrate histiopoliblastice. Epidermul este ușor atrofic, păstrînd în general caractere normale. Leziunile acestea apar mai tîrziu decît la lotul precedent. Ficatul evoluează la o steatoză spumoasă, cu dezintegrarea unor hepatocite ajunse la cariopicioză, pe cînd celulele stelate și limfo-histio-poliblastele resorbite tind a se acumula pericentrolobular. Constatăm, de asemenea, leziuni ale elasticului pulmonar și muscular, totodată existînd procese de fibroză și infiltrate histioplasmocitare la nivelul aproape al tuturor organelor cercetate. Investigația pledează, de asemenea, pentru o afectare sistemică a întregului țesut conjunctiv. Remarcă de asemenea apariția precoce a porfirinelor evidențiate de noi prin fluorescența emisă la examinarea în lumină ultravioletă cu lampa Wood, a fanerelor, dentiției și, după necropsie, a ficatului.

Acest model experimental, corelat cu date din clinica umană, atestă faptul că și porfiriea poate fi încadrată printre conjunctive. Mecanismul de afectare a conjunctivului pare a fi tot de ordin metabolic. Prezența porfirinelor în cantitate sporită cît și a produșilor intermediari din lanțul sintezei porfirice eliberați în urma unei perturbări a formării porfirinelor secundar acțiunii toxice a hexaclorbenzenului, pot fi incriminați în afectarea conjunctivului, ce poate fi analoagă situației existente în cazul beta-amino-propionitrilului ducînd astfel la perturbări în procesele de polimerizare și de depolimerizare a structurilor colagene și, consecutiv acestora, la apariția manifestărilor de tip conjunctivă. Tulburările cantitative în distribuția mucopolizaharidelor în cadrul porfiriei experimentale, vin să ateste existența unei tulburări de ordin metabolic ce ar putea fi incriminată în constituirea leziunilor fibrei conjunctive.

Cercetarea noastră privind modelul de porfirie experimentală prin hexaclorbenzen, realizează pentru prima oară în literatură o cercetare histologică sistematică, interesînd toate organele și aparatele, cercetare ce conduce la concluzia existenței unei afectări sistemice în porfirie. De ase-

menea, complexul lezional ce interesează cu predominanță țesutul conjunctiv, vine să ateste justetea încadrării acestui model experimental printre conjunctivoze.

Gravitatea și precocitatea afectării hepatice atât la nivel stromal cât și parenchimos, este de natură a aduce un argument în plus pe linia existenței unei patogeneze metabolice în cadrul conjunctivozelor.

În ce privește lotul c) (*asocierea conjunctivozei de tip sclerodermic cu cea de tip porfiric*), se poate spune că leziunile din derm sînt intensificate de asocierea celor două noxe, în sensul că este o fibroză mai intensă și mai extensivă, așa încît infiltrate limfohistiopoliblastice par a se resorbi relativ repede. De remarcat aceeași lezare masivă a elementelor elastice. Un aspect semnificativ este necroza hepatică. Aceasta îmbracă două forme: cantitativ cea mai frecventă este necroza de coagulare cu resturi cariopicnotice. Pe de altă parte, acest proces poate fi asociat cu o steatoză extremă așa încît hepatocitele vacuolizate la maxim pierd nucleul și colorabilitatea. În același timp, elementele argentafine apar fragmentate, iar mucopolizaharidele sensibil diminuate. În plămîn, alveolita descuamativă se asociază cu un marcat emfizem compensator, structurile elastice fiind extrem de precoce compromise. În miocard, se văd alterări distrofice cu un grad de reacție inflamatorie interstițială și histiopoliblastică asociată cu fenomene de endotelită arteriolară. Mucoasa intestinală este fibrozată și prezintă o bogată populație limfocitară în straturile ei profunde. În rinichi, predomină intumescență tulbure cu descuamarea tubilor nefronilor proximali și distali, și cu hiperemie glomerulară. Pereții unor arteriole prezintă edem. La acest lot, leziunile sînt precoce și de mai mare gravitate, îndeosebi cele hepatice.

Referitor la lotul d) (*conjunctivoza de tip sclerodermic asociată cu ovariectomie*), menționăm următoarele: în această serie de experimente apar relativ puține leziuni și ele apar să fie limitate la primele stadii sub forma de hiperemie și edem, mai ales în dermul mijlociu și profund, cu condensarea moderată a fibrelor conjunctive. Structurile elastice sînt totuși cele mai afectate în tegument. Leziunile de gravitate maximă tegumentară apar doar la animalele decedate în perioada de 6—12 luni. În musculatura striată leziunile par să fie de gravitate minimă. Elasticul muscular este relativ bine conservat. Deosebit de reactiv pare ficatul, ce indică o serie de modificări ajunse pînă la anizocarioplazie, deși se observă numeroase celule hepatice bi- și plurigeminate. Apare o ectazie vasculară în proporție diminuată, comparativ cu aspectul fin granular al unor hepatocite mai mult sau mai puțin lezate. Structurile elastice și reticuline se păstrează în proporții și dispoziții relativ normale, iar mucopolizaharidele de asemenea. Plămînul prezintă o descuamare foarte intensă, cu elemente cariopicnotice evidente. Elasticul este de asemenea afectat într-un stadiu tardiv la nivelul plămînului. În miocard apar relativ puține modificări în sensul unei fibroze și al unei endotelite arteriolare cu excepția unui exces de nuclei în endomizium. Leziunile intestinale și renale atât în ceea ce privește componenta fibrilară a țesutului conjunctiv cât și mucopolizaharidele sînt rare și inconstante.

Referitor la lotul c) (*conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu orhidectomie*), remarcăm că leziunile tegumentare sînt de gravitate

sporită, realizând o dermato-scleroză de grad înaintat și destul de precoce. Reacția celulară histioplasmocitară este intensă, procesele de endotelită arteriolară sînt frecvente, iar destrucția elasticului este masivă. Mucopolizaharidele diminuează marcat încă din primele etape ale intoxicației. În ficat, infiltratele periportale și pericentrolobulare asociate cu zonele de necroză de coagulare tind să sugereze existența unei agresiuni hepatice destul de marcate. Structurile reticulice și elastice hepatice sînt afectate. În cord, leziunile apar destul de precoce iar rețeaua elastică și reticulică precum și mucopolizaharidele apar afectate și diminuate cantitativ. Apar leziuni intestinale caracterizate prin fibroză chiar la intervalul de 4 luni. Structurile elastice pulmonare sînt frecvent afectate și apar complet dispărute la animalele sacrificate la 6 luni.

Referitor la lotul c) (*conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu tiroidectomie*), reactivitatea tegumentară post-agresională se caracterizează printr-un grad destul de marcat de condensare a structurilor colagene asociat cu existența edemului în dermul superficial și mijlociu, diminuarea anexelor și prezența de infiltrate histiopoliblastice. Reacția vasculară nu este foarte puternică. Ficatul reacționează intens, apărînd elemente cu aspect epitelioid și avînd proprietăți macrofagice față de pulberi și resturi nucleare numeroase și variate. Hiperemia hepatică se asociază cu procese dezintegrative, interesînd unele hepatocite care ajung la un aspect granular, eventual cu tendința la citoliză sau steatoză, sub forma unei picături unice de grăsimi. În interstițiile pulmonare găsim moderate infiltrate histiopoliblastice atît în jurul vaselor cît și la oarecare distanță de ele, în același timp elasticul fiind afectat în grad mediu. Leziunile distrofice musculare și cele ale elasticului interfibrilar sînt de intensitate medie. Descuamarea endovasculară este prezentă moderat, putînd socoti că avem de-a face cu un proces de endotelită arteriolară generalizată. Participarea renală este tardivă și inconstantă. În miocard leziunile distrofice nu sînt foarte accentuate, existînd în paralel reacții de endotelită vasculară. Leziunile intestinale sînt foarte tardive.

Referitor la lotul f) (*conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu stimulare imună*), considerînd global rezultatele relevăm următoarele: leziunile tegumentare se caracterizează prin condensarea precoce a collagenului și prezența edemului. Există modificări evidente arteriolare. O mențiune deosebită trebuie făcută asupra reacției celulare histioplasmocitare care este deosebit de intensă. Leziunile hepatice sînt marcate, relevînd în același timp un dezechilibru cantitativ și spațial topografic al mucopolizaharidelor și interesarea concomitentă intensă a stromei reticulice. Leziunile musculare caracterizate prin fibroză, endotelită arteriolară, grade variate de distrofie și infiltrate histiopoliblastice, apar destul de precoce și ating gravități excepționale. Apar de asemenea în mod constant leziunile cardiace, renale și intestinale, ce atestă existența conjunctivozei de tip sistemic. Elasticul este de asemenea global afectat. Subliniem încă o dată reacția celulară histiocitară existentă la nivelul tuturor sistemelor și organelor.

Referitor la lotul g) (*conjunctivoza de tip sclerodermic asociată cu adrenalină*), remarcăm precocitatea și gravitatea leziunilor tegumentare, caracterizate prin fibroză, destrucția elementelor elastice, colagenizarea

fibrelor reticulare, diminuare progresivă a mucopolizaharidelor, reacția deosebit de intensă de endotelită arteriolară la nivelul vaselor dermului și hipodermului, leziunile distrofice progresive constatate în musculatura dermică și hipodermică. Leziunile hepatice sînt de asemenea intense, constatîndu-se un paralelism între afectarea parenchimului și a stromei reticuline elastice și a mucopolizaharidelor existente. Leziunile musculare, interesînd atît miocitele cît și elasticul, apar precoce și ating gravitatea extremă la 4 luni. Structurile musculare din miocard apar puternic agresionate, ducînd la o etapă de necroză de coagulare, hemoragii interstițiale și infiltrate masive histiopoliblastice. Elasticul este de asemenea interesat. O altă agresiune de mare importanță se vede la nivelul ficatului, sub forma unei degenerări grase, macrovacuolare cu necroza țesutului epitelial. Leziuni sistemice interesînd conjunctivul se constată și în plămîn, intestin, rinichi.

Referitor la lotul h) (*conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu administrare de cortizon*), relevăm următoarele: în condițiile experimentale realizate pentru acest model se observă o dezvoltare accentuată de fibre colagene, care însă își păstrează un diametru relativ mic. Rețeaua reticulică din tegument este rapid collagenizată iar structurile elastice încă din primele etape suferă destrucții și dezorganizări masive. Mucopolizaharidele diminuează în mod considerabil. Semnificativă pare să fie strîmtarea canalizării capilare din ficat, datorită intumescenței tulburi a hepatocitelor, dintre care unele au devenit supraîncărcate cu structuri vasculare, cu diametru mic și foarte numeroase. Nucleii hepatocitari ajung relativ deseori la cariopicnoză, în vreme ce elementele Kupffer sînt hiperplaziate și uneori hipertrofiate, iar fibrele argentafine apar fragmentate și îngroșate pericentrolobular. Distrucția elasticului pulmonar apare din primele stadii. Leziunile musculare, caracterizate prin aspecte distrofice de diferite grade, sînt progresive și ating intensități medii. Leziunile tubului intestinal apar precoce și se caracterizează prin procese de fibroză ce urmează aceeași progresiune cu a celorlalte leziuni sistemice conjunctive, deși nu ating gravitatea maximă, comparativ cu situația din cadrul stimulării imune. Leziunile cardiace sînt prezente, iar leziunile renale apar inconstante. Se remarcă de asemenea afectarea elasticului de la nivelul aortei. O mențiune specială trebuie făcută asupra constanței existenței sistemice a reacției celulare histioplasmocitare. Socotind global aspectele lezionale gravitatea este sensibil accentuată în cazul acestui lot.

Făcînd un studiu comparativ asupra dinamicii lezionale existente la nivelul fiecărui organ în diferitele noastre modele experimentale trebuie să evidențiem următoarele:

La nivelul tegumentului cele mai sensibile la acțiunea beta-aminopropionitrilului sînt fibrele elastice. Gravitatea afectării lor este maximă în cazul asocierii la modelul experimental de tip sclerodermic a orhidectomiei, stimulării imune, administrării de adrenalină și cortizon. Leziunile sînt mai puțin accentuate în cazul asocierii la modelul experimental a ovariectomiei și tiroidectomiei. Atît în cazul conjunctivozei de tip sclerodermic cît și în cazul celei de tip porfirie, lezarea elasticului este constantă, fiind mai gravă în cazul asocierii administrării beta-

amino-propionitrilului și a hexaclorbenzenului. Structurile colagene apar condensate într-un stadiu mai tardiv, comparativ cu apariția leziunilor elastice, recunoscând însă aceleași grade de gravitate în cadrul repartiției pe loturi. Paralel cu aceasta, în toate situațiile întâlnim atrofia epidermului, diminuarea anexelor, fibroza hipodermului, gravitatea maximă fiind la loturile cărora li s-a administrat cortizon și li s-a efectuat orhidectomia în timp ce la lotul cu ovariectomie și tiroidectomie aceste aspecte sînt mult diminuate și apar doar după intervalul de 6 luni. În ce privește structurile reticulice tegumentare, constatăm collagenizarea și diminuarea lor extrem de precoce în cazul loturilor cărora li s-a efectuat orhidectomia, stimularea imună, administrarea de adrenalină și cortizon, în timp ce la loturile ovariectomizate și tiroidectomizate leziunile sînt minime și nu apar în toată complexitatea lor decît foarte tardiv, termenul de referință fiind conjunctivoza sclerodermică simplă și porfirică simplă. Mucopolizaharidele diminuează de asemenea, urmînd aceleași grade de gravitate cu mențiunea că acești compuși persistă chiar în cazul leziunilor maxime, în concentrații destul de sporite, în structurile arteriolare, și în jurul resturilor de anexe tegumentare. În ce privește reacția vasculară, în general în toate modelele se constată prezența fenomenelor de endotelită arteriolară. Trebuie să menționăm însă, că intensitatea maximă o găsim la lotul la care s-a asociat administrarea de adrenalină, în timp ce reacții minime întâlnim în cazul modelului de conjunctivoză de tip porfirică. Reacția celulară histiolimfopoliblastică este prezentă în tegumentul tuturor animalelor din loturile experimentale cercetate. Cu toate acestea, remarcăm că ea este deosebit de intensă la lotul cu stimulare imună și la cel cu administrare de cortizon, fiind minimă în condițiile tiroidectomiei și ovariectomiei. În ce privește musculatura din dermul profund și hipoderm, constatăm în cazul orhidectomiei stimulării imune, administrării de adrenalină, administrării de cortizon, leziuni distrofice extrem de precoce și caracterizate prin omogenizarea structurilor, degenerescență granulară, degenerescență vacuolară, de aspect tubular, în timp ce la lotul ovariectomizat și tiroidectomizat, leziunile acestea apar tardiv, și de obicei nu ating gravitatea extremă. Remarcăm faptul, că la lotul cu administrare de cortizon, se constată leziuni pînă la necroză a musculaturii, cu depuneri secundare de calciu. Iar în cazul loturilor cu adrenalină și stimulare imună, se observă proliferări masive fibroase care disociază musculatura dermohipodermică.

Punînd în paralele aceste rezultate, privind leziunile histopatologice ale tegumentului, evidențiate pe modelele noastre experimentale la șobolani cu datele relevate de cercetarea noastră în clinica conjunctivozelor umane, remarcăm următoarele :

Considerînd global, rezultatele histopatologice pe cazuistica de sclerodermie și periarterită nodoasă, și ținînd seama de coordonarea morfolopatogenă a populației celulare conjunctive de orice fel, datele clinice și histopatologice tind să arate că elementul receptiv reactiv este în special cel histiocitar, ca de altfel și în cadrul modelelor noastre de conjunctivoză, acesta putînd fi interpretat pe baza mecanismului imunologic de progresiune a procesului de fibroză spre o continuă densificare

a țesutului conjunctiv. Pe de altă parte, abundența elementelor imuno-competente de tip limfocitar subliniază evidența unui proces de adaptare. Această concluzie pare a se desprinde din faptul că histopatologia clinică arată că pe măsură ce procesul patogen ajunge la o colagenoză densă, de obicei fără caractere distrofice, afară de interesarea unora dintre arteriole, s-ar părea că atât elementele imuno-competente reactive cât și elementul histic poliblastic se rezolvă pînă la cele din urmă în sensul unei colagenoze dense, devenite neinflamatorii ca proces evolutiv. De asemenea arteriolele apar deseori interesate, la nivelul lor remarcîndu-se procese de endotelită și infiltrate limfo-poliblastice periarteriolare. După părerea noastră, interesarea vasculară nu ar reprezenta un element morfopatogen primitiv, ci ar fi o cale de parcurgere („voie de cheminement“), ele fiind străbătute de elemente poliblastice ce se dispun de-a lungul arteriolelor și alcătuiesc unele din elementele reacției imunologice. Rămîne de explicat de ce venulele nu par să participe într-o măsură apreciabilă la acest proces. Asemenea incongruențe s-ar putea analiza mai departe în comparație nu numai și cu alte dermohipodermopatii, dar și cu procese care se pot observa și studia la nivelul altor țesuturi, inclusiv cel neuro-cortical, ca spre exemplu în encefalita letargică. Remarcăm de asemenea că și în cadrul cazuisticii din clinica umană, se constată afectarea marcată a elasticului tegumentar. Asupra rezultatelor obținute pe cazuistica clinică cu metoda PAS, se relevă diminuarea mucopolizaharidelor cu persistența lor în pereții arteriolari, astfel încît, datele obținute pe modelele experimentale coincid cu cele din cazuistica clinică.

Făcînd o primă considerație asupra datelor cazuisticii clinice, interpretate succint, putem considera că există foarte multe asemănări între acestea și cele obținute în modelele de conjunctivoză experimentală, atestîndu-se faptul că în condițiile noastre experimentale, lezarea tegumentară, care este deosebit de constantă și intensă, îndreptățește denumirea de conjunctivoză pe care le-o atribuim, dar în nici un caz cea de colagenoză, deoarece unele aspecte lezionale întîlnite pe cazuistica clinică într-o mai mare complexitate, nu le regăsim similar și pe modelele noastre.

Leziunile hepatice apar constant pe toate modelele experimentale. Ele se caracterizează prin afectări ale hepatocitelor începînd cu intumescența tulbure și culminînd cu necroze de coagulare, hiperplazii ale celulelor Kupffer, afectări ale rețelei reticuline, elastice și distribuției mucopolizaharidelor. Ele sînt mai accentuate și mai precoce, în cazul modelului experimental de conjunctivoză de tip porfirie, comparativ cu modelul experimental de conjunctivoză de tip sclerodermic. Gravitatea este maximă, în cazul asocierii acestor două modele experimentale prin administrarea concomitentă de beta-amino-propionitril și hexaclorbenzen, ajungîndu-se în această situație pînă la necroze hepatice masive, ce dau aspectul de ficat introvertit Lunge. De asemenea leziunile hepatice sînt precoce și ating gravitatea maximă în condițiile loturilor cu adrenalină și stimulare imună, urmate la un nivel de gravitate medie, de loturile cărora li s-a efectuat orhidectomia sau administrarea de cortizon. Leziunile sînt minime și apar în stadii tardive, în condițiile ovariectomiei și a tiroidectomiei. Leziunile parenchimului sînt însoțite de afec-

tări ale rețelei reticuline și elastice. În condițiile lezării grave ale hepatocitului se constată și fragmentarea și îngroșarea însoțită de colagenizare a rețelei reticuline, totodată existând și fragmentarea și dispariția structurilor elastice. S-ar părea că rețeaua reticulinică constituie o barieră împotriva agresiunii, care în momentul în care este depășită, se ajunge la leziuni maxime parenchimotoase. În ce privește dispoziția mucopolizaharidelor, se constată un paralelism între gravitatea afectării parenchimotoase și reticuline și tulburarea cantitativă și spațial topografică a mucopolizaharidelor ce însă în toate situațiile realizează un grad de afectare sensibil diminuat, față de compuşii mucopolizaharidici tegumentari. Evidențiem în același timp, existența unui paralelism net între afectarea rețelei reticuline și cea a hepatocitelor. Aceasta atestând corelațiile extrem de strânse ce se stabilesc în organism între parenchim și stromă. Subliniem totodată că pe modelele noastre experimentale nu am întâlnit o bogăție de fibre colagene în ficat, în timp ce reticulina este prezentă. Corelând aceasta cu prezența în ficat numai a celulelor mezenchimale și nu și a fibroblastelor, sugerăm posibilitatea ca în fibri-logeneză să existe două linii distincte, una pornită de la fibroblast și generând fibrele colagene în timp ce o altă linie avînd drept element princeps celula mezenchimală, ar genera fibrele reticuline.

În ce privește leziunile hepatice întîlnite la om, în clinica sclerodermiei, trebuie să arătăm existența în general a puține cercetări în acest sens. Astfel, se citează cazuri de porfirie cutanată asociată cu ciroză, de sclerodermie asociată cu fibroză hepatică, de sclerodermie asociată cu diverse tulburări în sfera hepatică, manifestate prin alterarea testelor de laborator ce vizează diferitele funcții ale ficatului (545). Cu toate acestea nu există cercetări sistematice în acest domeniu.

Avînd în vedere leziunile hepatice decelate de noi, pe modelele experimentale mai sus enunțate, socotim că ar fi util a se urmări în mod sistematic în clinică funcția hepatică în cazul bolnavilor suferinzi de diferite boli ale țesutului conjunctiv. Aceasta cu atît mai mult cu cît considerînd patogeneza metabolică a bolilor de conjunctiv, ficatul prin numeroasele sale mecanisme enzimaticе, intervenind în sinteza proteică, pare a putea fi considerat unul din elementele importante în lanțul patogen al realizării acestor stări morbide. Datele noastre privind afectarea constantă hepatică se înscriu în sugerarea bazată pe elemente histopatologice a acestei posibile ipoteze în etiopatogeneza bolilor de conjunctiv.

Leziunile pulmonare sînt de asemenea constante. Ele se caracterizează în primul rînd prin existența reacției celulare de tip histiolimfoplasmocitar, la nivelul spațiilor interstițiale. Rețeaua elastică pulmonară este cea mai puternic și precoce afectată. Grade de gravitate maximă se întîlnesc la loturile cărora li s-a efectuat orhidectomia, stimularea imună, administrarea de adrenalină, de cortizon, și asocierea administrării de hexaclorbenzen și beta-amino-propionitril. Mai puțin grav și în stadii tardive este afectată rețeaua elastică în cazul loturilor ovariectomizate și tiroidectomizate. Remarcăm faptul că de obicei elasticul alveolar este mai lezat decît elasticul vascular. Sporirea fibrelor colagene recunoaște aceeași dinamică, dar într-un grad mai redus decît lezarea elastică. Fibrele reticuline suferă de asemenea procese de colage-

nizare. În ce privește mucopolizaharidele, ele diminuează dar nu într-un grad foarte marcat, păstrându-se în limite cvasinormale, până în etape tardive, mai ales la loturile ovariectomizate și tiroidectomizate.

Coroborînd leziunile pulmonare experimentale cu aspectele decelate la examenele necroptice în clinica umană constatăm că și la om s-a descris cu suficientă constanță existența sclerozei pulmonare în bolile de collagen, însoțită de reacții evidente histiolimfoplasmocitare. Se consideră că existența acestor proliferări histiolimfoplasmocitare cît și prezența reacției de endotelită arteriolară a diferențiat scleroza pulmonară în cadrul conjunctivozelor de cea apărută în cadrul altor complexe morbide (545). Nu s-au descris însă leziuni ale elasticului pulmonar și nici aspecte privind dinamica tulburărilor existente la nivelul compușilor mucopolizaharidici, aceasta incontestabil legat de faptul că la necropsie nu pot fi surprinse decît stadiile finale ale acestor maladii unde lezările elasticului și mucopolizaharidelor sînt de mult depășite. În acest sens, modelul experimental de conjunctivoză poate aduce date de o însemnătate esențială în urmărirea dinamică a acestor maladii și eventual în jalonarea funcției de diferitele etape ale unei conduite terapeutice adecvate.

Leziunile musculare întîlnite pe modelele experimentale sînt constante și caracterizate prin leziuni distrofice, proliferări fibroase interfibrilare, reacții de endotelită arteriolară, fragmentarea și diminuarea elasticului muscular, reacții celulare histiopoliplastice interfibrilare. Gravitatea lor maximă o întîlnim la modelele de conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu administrarea de adrenalină, stimularea imună, și orhidectomia, pentru ca lezări minime să întîlnim la loturile ovariectomizate și tiroidectomizate. Comparînd modelele de conjunctivoză de tip porfiritic cu cel de tip sclerodermic, leziunile apar de aceeași intensitate. Corelînd lezarea mioblastelor comparativ cu structurile conjunctive interfibrilare constatăm, de asemenea, un paralelism între afectarea „parenchimatooasă” și cea „stromală”. În cadrul componentei fibrilare conjunctive cel mai puțin lezată și doar în stadii tardive, contrar situației din toate celelalte sectoare ale organismului, este fibra elastică. În acest sens, relevăm de pe acum posibilitatea existenței unei specificități structurale a elementelor țesutului conjunctiv în funcție de așezarea lor topografică în organism. Corelînd cu leziunile decelabile în clinică, literatura semnalează existența sporadică la bolnavii sclerodermici a leziunilor distrofice musculare și a fenomenelor de endotelită arterială (545). Trebuie să arătăm însă că leziunile decelate pe modelele noastre experimentale se apropie foarte mult de unele aspecte lezionale decelate de către noi prin cercetarea histopatologică a cazurilor de periarterită nodoasă, fapt ce atestă și mai mult veridicitatea și utilitatea cercetării noastre experimentale.

În ce privește leziunile cardiace, ele nu sînt atît de evidente sub aspectul gravității și exprimării lor nete pe toate modelele noastre experimentale. Astfel, ele apar într-un stadiu precoce, și îmbracă pe deplin întregul aspect lezional caracterizat prin modificări distrofice, omogenizarea structurii fibrilare, proliferări fibroase conjunctive, interfibrilare și fenomene de endotelită arteriolară îndeosebi la loturile cu administrare de adrenalină, de cortizon și stimulare imună. O mențiune aparte trebuie

făcută în sensul că leziunile miocardice sînt întotdeauna însoțite în aceste cazuri de reacții celulare destul de intense, ce în unele situații iau aspectul de noduli histiolimfopoliblastici. Elasticul la nivelul cordului apare în aceste cazuri fragmentat și diminuat. Lezări în stadii mai tardive și gravitate mai diminuată în miocard, se constată în cazul loturilor de conjunctivoză simplă, sclerodermică sau porfirică și în cazul conjunctivozelor asociate cu ovariectomie și tiroidectomie. Colorația pentru reticulină arată la nivelul cordului păstrarea în limite normale a acestei rețele pînă în stadiile tardive, cînd deși leziunile fibrei musculare și elastice pot fi destul de grave, collagenizarea fibrelor reticulare este de grad mediu, iar fragmentarea numai pe alocuri. Mucopolizaharidele își păstrează dispoziția și ponderea cantitativă în limite cvasinormale pînă în etapele tardive. Deși lezările rețelei reticuline și a componentei mucopolizaharidice sînt de gravitate mai mică și apar mai tardiv, totuși se poate vorbi de o proporționalitate păstrînd diferențele cuvenite între leziunile acestor elemente și cele ale fibrei musculare. Aceste leziuni cardiace întîlnite pe modelele noastre experimentale sînt descrise de către Goetz (546) ca prezente și în cazurile de sclerodermie ce ajung la necropsie. De asemenea la om se descriu leziuni de endotelită și degenerescență fibrinoidă a vaselor coronare, scleroză a valvulelor atrio-ventriculare și calcificări ale valvulelor aortice (545).

Leziunile aortice apar constant pe modelele noastre experimentale în cazul stimulării imune, administrării de adrenalină și cortizon, asocierii administrării hexaclorbenzenului cu beta-amino-propionitril, și nu apar decît inconstant în condițiile ovariectomiei și tiroidectomiei. Comparînd aceste leziuni ale lamelelor elastice aortice cu celelalte lezări ale elasticului, se evidențiază o mai mare rezistență a lamelelor elastice aortice la acțiunea factorilor nocivi comparativ cu gradul de rezistență diminuat al celorlalte elemente elastice din organism.

Leziunile intestinale nu apar constant pe toate modelele noastre experimentale. Ele se evidențiază mai ales în condițiile conjunctivozei de tip sclerodermic asociată cu administrarea de adrenalină, de cortizon și în lotul cu stimulare autoimună. De asemenea într-un grad mai puțin marcat, ele apar în conjunctivoza de tip porfiric și în asocierea acesteia cu conjunctivoza de tip sclerodermic. Leziunile intestinale se caracterizează mai ales prin fibroza submucoasei și existența de numeroase infiltrații limfohistiocitare atît în mucoasă cît și în submucoasă. Mai rar, am întîlnit în cadrul acestor modele leziuni asemănătoare la nivelul stomacului și esofagului.

Leziunile renale sînt de gravitate minimă în general, elasticul este de obicei lezat în sensul unei diminuări și fragmentări. Acest fapt apare îndeosebi în modelele experimentale de conjunctivoză de tip sclerodermic, asociată cu administrarea de adrenalină, stimulare imună, orhidectomia și într-un grad mai redus în condițiile administrării de cortizon. Nu se constată leziuni renale în cazul conjunctivozei de tip sclerodermic, asociată cu ovariectomie și tiroidectomie. Mucopolizaharidele la nivelul rinichiului, în stadiile tardive de boală, evidențiază o diminuare globală însă cu persistența lor, uneori la nivelul glomerulilor. La nici un caz din situațiile experimentale nu s-a constatat o neoformare masivă de fibre colagene. La nivelul splinei se constată în cadrul tuturor modelelor

experimentale existența unei hiperplazii limfoide de grade diferite. Astfel, în cadrul conjunctivozei de tip sclerodermic asociată cu adrenalina și cu stimulare imună, avem de-a face cu o hiperplazie limfoidă și de elemente reticulare, de tip difuz, sau nodular. Constatăm de asemenea chiar și existența de focare hemoragice și fenomene de endotelită hipertrofică. Elasticul apare diminuat și fragmentat pe alocuri. În modelele experimentale de conjunctivoză de tip sclerodermic, asociată cu administrarea de cortizon, orhidectomie și intoxicarea concomitentă a animalelor cu beta-amino-propionitril și hexa-clorbenzen se constată o hiperplazie moderată reticulară la nivelul splinei. În cazul modelelor experimentale în care s-a asociat beta-amino-propionitrilul, ovariectomia și tiroidectomia, această hiperplazie splenică apare într-un grad foarte redus, structurile elastice fiind în general conservate la acest nivel.

Considerând global dinamica lezională în diferitele modele experimentale, rezultă faptul că există o afectare diferită sub aspectul gradului de gravitate, atât a diferitelor elemente ale componentei fibrilare a țesutului conjunctiv, cât și a diferitelor sectoare somato-viscerale unde găsim reprezentat acest țesut.

Astfel, cel mai precoce afectată este fibra elastică, urmată de fibrele de reticulină și collagen. Referitor la interesarea histopatologică a diferitelor teritorii somato-viscerale, socotim, pe baza materialului factual, că cea mai afectată este componenta fibrilară a țesutului conjunctiv tegumentar, lezarea conjunctivului de la nivelul plămînului, miocardului, ficatului etc. fiind mai tardivă și într-un grad mai diminuat, probabil în strinsă dependență de tipul metabolic al țesutului în cauză.

Diminuarea mucopolizaharidelor este netă la nivelul tegumentului, țesut caracterizat printr-un metabolism mai lent, într-un stadiu precoce, și este mult mai tardivă și sensibil diminuată cantitativ la nivelul plămînului și miocardului, țesuturi de tip metabolic intens.

Aceste date histologice se înscriu pe linia cercetărilor clinice, care demonstrează o afectare diferențiată a diverselor sisteme și aparate în cadrul conjunctivozelor umane, aceasta în pofida faptului că grupul bolilor de collagen recunoaște un numitor comun histopatologic, ce vizează direct diferitele componente ale conjunctivului.

Având în vedere aceste date, rezultă faptul că deși țesutul conjunctiv prezintă o serie de caracteristici comune, totuși există diferențe în legătură cu sarcinile funcționale, intensitatea proceselor metabolice, și strâns legat de acestea dispoziția spațial topografică la nivelul diferitelor părți somatice și viscerale, diferențe ce probabil sînt de ordin biochimic și conferă proprietăți ușor modificate diverselor sectoare unde se află dispus țesutul conjunctiv.

Luînd în discuție, în continuare, modul de acțiune al diversilor factori pe care i-am asociat conjunctivozei de tip sclerodermic și porfiric, este necesar, în contextul datelor existente în literatura de specialitate, să facem următoarele remarci :

Referitor la loturile de conjunctivoză experimentală cărora li s-a asociat ovariectomia, tiroidectomia, orhidectomia și administrarea de cortizon trebuie să subliniem de la început faptul că aceste intervenții ale noastre vizînd constelația endocrină a animalului de experiență, au

influențat net, într-un sens pozitiv sau negativ evoluția conjunctivozei. Astfel, dacă ovariectomia într-un grad foarte accentuat urmată de tiroidectomie a ameliorat evoluția conjunctivozei în sensul că animalele din aceste loturi au atins un maximum de interval de 12 luni de supraviețuire, orhidectomia și administrarea de cortizon au agravat net cursul evolutiv al colagenozei, animalele orhidectomizate supraviețuind doar șase luni, iar cele cărora li s-a administrat cortizon începând să decedeze la 4 luni.

Este cunoscut la ora actuală că hormonii prezintă o acțiune modelatoare asupra organizării macromoleculare a țesuturilor conjunctive, prin efectul lor asupra sintezei proteice și a enzimelor. Sediul acțiunilor se situează fie la nivelul elementului mezenchimal nediferențiat, fie la nivelul celulei mezenchimale pluripotente, de tipul fibroblast, condroblast, osteoblast etc. Este necesar să precizăm că aceste celule sintetizează nu numai collagenul și elastina ci și glicoproteinele, proteinele necolagene și mucopolizaharidele, elemente ce intră în alcătuirea substanței fundamentale. Ele mai sintetizează și enzimele necesare atât elaborării acestor macromolecule colagene cât și enzimele necesare degradării lor. Astfel, un hormon poate potența formarea de fibre colagene, atât prin activarea sintezei cât și prin inhibarea factorilor de degradare, respectiv a fermentilor cu acțiune collagenolitică prezenți în lizozomii aceluiași celule care produc macromolecula de collagen. Referitor la acțiunea hormonilor gonadali, așa după cum am mai arătat, datele noastre histologice experimentale arată că în condițiile ovariectomiei avem de-a face cu o ameliorare a evoluției conjunctivozei, în sensul unei afectări sistemice mai tardive, de gravitate mai redusă, caracterizată printr-un grad de condensare mai diminuată a fibrelor colagene, în timp ce în condițiile orhidectomiei respectiv a diminuării hormonilor androgeni, avem de-a face cu apariția unui proces de fibroză și distrucție elastică mult mai marcată.

Datele din literatură privind acțiunea hormonilor gonadali asupra țesutului conjunctiv, sînt destul de contradictorii. Korting (234) efectuînd determinări cantitative ale fracțiunilor de collagen la șobolani, arată că după un tratament cu progesteron cresc fracțiunile insolubile de collagen. Această constatare a fost confirmată și cu ajutorul cercetărilor cu carbon marcat, care au dovedit că sub influența progesteronului, sinteza moleculei de collagen solubil este puțin mărită, în același timp producîndu-se o inhibare a trecerii collagenului solubil în cel insolubil. Alte cercetări (Vogel — 464), privind rezistența collagenului în condiții experimentale, după administrare de progesteron, arată pe șobolani că secundar creșterii pragului concentrației progesteronului se produce o creștere a rezistenței collagenului, totodată constatîndu-se o polimerizare accentuată și o condensare a fibrelor colagene. Mai mult decît atât, Vogel, arată că această acțiune hormonală este în funcție de doza de hormon utilizat în experiment, astfel încît dozele mici de progesteron ar duce la depolimerizarea și scăderea rezistenței conjunctivului, în timp ce dozele fiziologice cu ceva mai mari ar avea acțiune contrarie. Priest (547) cercetînd neoformarea collagenă la nivelul uterului de șobolan, după administrarea de progesteron, constată după 3 săptămîni o creștere a conținutu-

lui în collagen insolubil de 200%, comparativ cu loturile de animale mar-tor. Hurley (548) confirmă aceste cercetări.

Referitor la datele din clinica umană Winkelman (548), într-un studiu efectuat pe 9 bolnave de sclerodermie ce au avut concomitent sarcină dusă la termen a constatat o agravare a manifestărilor sclero-dermice, fapt ce poate fi corelat cu creșterea progesteronului și schim-barea constelației hormonale din timpul sarcinii.

Referitor la estrogeni remarcăm următoarele : unii autori arată că sub acțiunea estrogenilor s-ar produce o scădere a sintezei de condroitin sulfat B, cunoscut ca substrat care favorizează transformarea collagenului solubil în collagen insolubil. În aceeași ordine de idei, se arată că estro-genii ar determina o creștere a gradului de polimerizare a acidului hialu-ronic din derm. Pe de altă parte, alții printre care Rohr (399), socotesc că estrogenii ar duce la polimerizarea mucopolizaharidelor și la depoli-merizarea acidului hialuronic în același timp, conducând la o creștere a sintezei fibrei colagene. S-a cercetat, de asemenea, acțiunea estrogenilor asupra cartilajului, legându-se aceasta de anumite procese osteo-artrozice, apărute în cursul menopauzei. Capacitatea estrogenică de a potența formarea de collagen, conferă acestei matrițe cartilaginoase rezistență la presiune și tracțiune, împiedicând să apară alterările produse prin ero-dare. Când însă nivelul estrogenilor scade, se reduce și capacitatea de sinteză a collagenului și toate proprietățile mecanice ale cartilajului arti-cular se alterează progresiv. O dovadă a acțiunii stimulante a estrogeni-lor asupra sintezei de collagen a celulelor cartilaginoase o constituie modificările ultra-structurale care apar în condrocite, dintre care mai ales dezvoltarea considerabilă a aparatului Golgi, precum și abundența de fibrile colagene la periferia acestor celule. Se constată, de asemenea că estrogenii duc la diminuarea sintezei mucopolizaharidelor acide sulfa-tate, concomitent cu reducerea conținutului în apă, sodiu clor și fosfat, precum și scăderea substanței conținând hexozamină și acizi uronici. De asemenea, se consideră că estrogenii ar avea efecte asupra membranei capilare, ducând la polimerizarea acesteia. Doze masive de estrogeni pot însă conduce și la leziuni directe ale pereților arteriali, îndeosebi ai aor-tei, mai ales la nivelul țesutului elastic, unde apar fenomene de dezor-ganizare și fragmentare (458). Efectul estrogenilor asupra mucopolizaha-ridelor a fost cercetat și de Priest (547), care demonstrează, pe cercetări de culturi de țesuturi, că după administrarea de progesteron se constată o reducere a incorporării sulfului, de către polizaharide, al căror meta-bolism anaerob ar fi mult diminuat după cum demonstrează acest autor. În privința acțiunii estrogenilor asupra fibrei colagene Telfer (cit. după 547), demonstrează creșterea cantității de collagen insolubil la nivelul diverselor sisteme somato-viscerale la șobolan, în urma administrării de estradiol. Urmărindu-se incorporarea glicinei de către substanța cola-genă de la nivelul simfizei pubiene in vivo și in vitro (547), se constată o creștere a sintezei colagene, in vivo, această sporire a cantității de collagen fiind în procent de 20%. Experiențe efectuate de Huble (199) și Gardner (149) arată că sub influența administrării de estrogeni la păsări se produce un fenomen de stimulare a osificării la nivelul cavității medulare osoase, totodată producându-se și o creștere a rezistenței osului.

Gedall (cit. după 464), efectuînd măsurători ale rezistivității osului la fracturi la șobolani tratați cu estradiol, confirmă cercetările de mai sus.

★

Interpretînd în acest context datele obținute de noi pe modelul de conjunctivoză experimentală asociată cu ovariectomia, element ce ameliorează evoluția stării morbide, putem considera că estrogenii ar avea o acțiune polimerizantă asupra structurilor conjunctive, fapt ce ar explica mersul evolutiv benign al conjunctivozei în absența acestor hormoni. Dacă corelăm aceste date cu faptul că statistica clinică indică o incidență în cazul sclerodermiei de trei femei la un bărbat, și totodată faptul că în foarte multe cazuri de sclerodermie ce interesează sexul masculin constatăm prezența ginecomastiei, faptele evidențiate de către noi par a avea o fundamentare complexă. Aceasta justifică instituirea în cazurile de conjunctivoză a terapiei anti-estrogenice. De asemenea problema efectului diferențiat al dozelor de progesteron, evidențiat de către Vogel, ridică problema necesității unei atenții deosebite în instituirea opoterapiei la acești bolnavi, element dealtfel asupra căruia vom reveni cu ocazia discutării problemelor legate de administrarea de corticoizi.

În ce privește hormonii androgeni este bine cunoscut rolul lor anabolizant. Ei sînt utilizați în acest sens în terapia diferitelor afecțiuni. Cercetările lui Rubens-Duval (citată după 149), arată că acești hormoni ar exercita un efect de potențare a formării fibrelor de collagen la nivelul plăgilor, grăbind cicatrizarea odată cu creșterea ritmului proliferării fibroblastice și histiocitare și a acumulării de substanță fundamentală. Alte cercetări însă, privind rezistența fibrei colagene și gradul de polimerizare a acesteia efectuate de Morscher și Desauelles (citați după 464), arată dimpotrivă o scădere a rezistenței colagene însoțită de procese de depolimerizare la șobolani cărora li s-a administrat progesteron. Aceste fapte sînt confirmate și de Thomson (535), care studiază acțiunea tireotropinei în asociere cu ceilalți hormoni.

Rezultatele noastre histologice și histochimice, pe lotul de animale cărora li s-a produs conjunctivoza experimentală asociată cu orhidectomie, care arată agravarea evoluției conjunctivozei marcată printr-un proces mai intens de fibroză cît și prin fenomene mai accentuate de omogenizare și fibrozare a pereților arteriolari, însoțite de endotelită, concordă cu punctul de vedere al acelor autori care prin studii biochimice sau fizice (măsurarea rezistenței collagenului) arată acțiunea depolimerizantă exercitată de hormonii androgeni asupra substanței fundamentale și totodată acțiunea de favorizare de către aceștia a creșterii fracțiunii de collagen solubil în săruri neutre și în acid, aceasta în detrimentul fracțiunii de collagen insolubil.

Referitor la faptul cînd în condițiile conjunctivozei experimentale produsă de noi și asociată cu tiroidectomia, am obținut o evoluție mai benignă a stării morbide, este necesar a prezenta unele date din literatură în scopul integrării rezultatelor noastre în acest context. În condițiile tiroidectomiei simple, efectuate la animale de experiență, se constată că manifestarea clinică dominantă este dezvoltarea progresivă a unui material mucinos, care pătrunde progresiv în interstițiile conjunc-

tivo-vasculare. S-a demonstrat că el este alcătuit din cantități nefiziologice crescute, de acid hialuronic și condroitin-sulfați. Această alterare a metabolismului mucopolizaharidelor acide apare ca o consecință a tiroidectomiei, fiind prezentă și atunci când nu există un exces de hormoni tireotropi circulanți (459). În același sens pledează creșterile cantitative de mucopolizaharide obținute prin blocarea sintezei tiroxinei și normalizarea acestui proces după administrarea hormonului tiroidian. În plus s-a notat și o modificare a raportului condroitin sulfat B/condroitin sulfat A, sugerind variații nefiziologice între diferitele tipuri de mucopolizaharide. Mecanismul acestor alterări este încă puțin cunoscut, anumite date indicând pentru acidul hialuronic nu numai intensificarea sintezei ci și blocarea parțială a degradării. De asemenea s-au constatat variații regionale privind substanța fundamentală conjunctivă în funcție de sectorul topografic unde se găsește în organism.

În ce privește datele din clinică, referitoare la funcția tiroidiană la bolnavii sclerodermici, aspectele sînt contradictorii. Astfel Moschowitz (citată după 545) arată că sclerodermia evoluează cu hipotiroidism, în timp ce Miller (550), arată că sclerodermia evoluează cu hipertiroidism. Leriche (citată după 149), arată că în cazul tiroidectomiilor se produc ameliorări în evoluția sclerodermiei. O mențiune trebuie făcută și asupra paratiroidelor, în sensul că majoritatea autorilor (545) sînt de acord că sclerodermia evoluează cu hiperparatiroidism, la necropsie evidențiindu-se constant hiperplazia glandelor paratiroide.

Cercetări mai recente experimentale privind rezistența țesutului conjunctiv, efectuate de Vogel (464), arată că dozele mici de hormoni tiroidieni duc la scăderea rezistenței collagenului, la creșterea fracțiunii solubile însoțită de procese de depolimerizare, în timp ce dozele fiziologice și cele mai ridicate, dimpotrivă la creșterea rezistenței collagenului, avînd drept substrat: porirea fracțiunii insolubile și a proceselor de polimerizare.

În acest context atît de controversat existent în literatură, modelul nostru experimental atestă acțiunea defavorabilă a cantităților sporite de hormoni tiroidieni în evoluția conjunctivozei experimentale, tiroidectomia ameliorînd starea morbidă, înscriindu-ne în acest sens pe linia celor enunțate de Leriche și Miller, în condițiile cazuisticii din clinica umană.

Referitor la acțiunea cortizonului în condițiile noastre experimentale, arătăm de la început faptul că asocierea administrării de cortizon a constituit un element net agravant. Prin aceasta, rezultatele cercetărilor noastre vin în contradicție cu majoritatea datelor existente în literatura de specialitate. Deși, așa după cum vom vedea, există și cercetări care atestă rolul fibrozant al cortizonului, totuși pînă în prezent terapia cortizonică în afecțiunile de collagen, dintre care ne referim îndeosebi la sclerodermie, este încă în uzul curent. În acest sens, se impune prezentarea cîtorva date existente în literatură. Astfel Nocenti, arată că hormonii corticosteroizi reduc proliferarea de substanță collagenă în sclerodermii. De asemenea se arată că hormonii corticoizi scad conținutul în hidroxiprolină la nivelul granuloamelor, producîndu-se astfel o diminuare a sintezei colagene. Caster (citată după 542), reproducînd sin-

teza de collagen in vitro în culturi de țesuturi, arată acțiunea frenatoare asupra acestui proces a hormonilor corticoizi. Kivirikko (citată după 542) atestă aceste rezultate prin studii biochimice pe embrioni de pasăre. Nimei (537) arată de asemenea scăderea sintezei colagene sub acțiunea metilprednisolului la șobolani. Cercetări biochimice privind mecanismul de acțiune al hormonilor corticoizi consideră că acțiunea acestora s-ar exercita la nivelul fibroblastelor țesutului conjunctiv, în sensul unei diminuări numerice a acestora, și corelarea scăderii intracelulare de collagen. (Taubenhaus-440, Barber-539). De asemenea se constată că sub acțiunea cortizonului se schimbă mult funcțiunea și structura mastocitelor țesutului conjunctiv. Astfel ele sînt scăzute numeric, apărînd micșorate și vacuolizate iar granulațiile metacromatice (loc de sinteză a mucopolizaharidelor), se alipesc și își pierd acțiunea metabolică, fapt ce a fost dovedit prin investigații efectuate cu sulf marcat S^{35} . Influența corticosteroidelor asupra mucopolizaharidelor țesutului conjunctiv se manifestă și prin scăderea concentrației în mucopolizaharide acide (Sobel — 428). Prin determinarea timpului biologic de înjumătățire a mucopolizaharidelor se constată o scădere a transformării mucopolizaharidelor acide, Junge-Hülsing (citată după 231), fapt care arată o inhibiție a degradării acestora, respectiv inhibiția enzimelor care catalizează această degradare. Se consideră că dată fiind această inhibiție a metabolismului mucopolizaharidic și avînd în vedere constituția biochimică a membranei pericarpilare avem de-a face cu o permeabilitate diminuată a membranelor (231). De asemenea se consideră că hormonii corticoizi ar împiedica procesul de maturare și îmbătrînire a fibrei colagene în sensul frenării transformării collagenului neutru și acid solubil, în collagen insolubil.

Sintetizînd aceste puncte de vedere care atestă acțiunea antifibro-zantă a cortizonului, datele din literatură emit ipoteza existenței a două mecanisme de acțiune exercitate de hormonii corticosteroidi asupra collagenului: pe de o parte o sinteză scăzută de collagen la nivel celular fibroblastic iar pe de altă parte intervenția corticoidelor asupra maturării și îmbătrînirii fibrei colagene.

Există însă și date care nu vin în concordanță cu cele de mai sus. Astfel, Suiko (437), și Holzmann (188, 189) arată că după administrarea de corticoizi la animale de experiență se constată o scădere a fracțiunii de collagen solubil în săruri neutre și o creștere a collagenului insolubil. Cercetări extrem de interesante și recente efectuate de Vogel (464), aruncă o lumină nouă asupra acestei probleme atît de importante referitoare la acțiunea glucocorticoizilor asupra substanței colagene. Astfel, acești autori urmărind printr-un model experimental propriu, rezistența țesutului conjunctiv, tendinos și osos, la diferite animale, constată că hormonii corticoizi prezintă o acțiune diferențiată, în funcție de doză în care sînt administrate. Astfel, dozele mici duc la o creștere apreciabilă și rapidă a rezistenței conjunctive, însoțită de fenomene de polimerizare și sporire a fracțiunii insolubile, în timp ce dozele obișnuite și mai ales supradozarea duc la o scădere a rezistenței conjunctive însoțită de creșterea fracțiunii solubile în săruri neutre. Ei constată diferențe cantitative ale valorilor fizice și biochimice luate drept parametri, în funcție de speciile animale cercetate și de diferitele tipuri de țesut conjunctiv, avînd totodată în vedere și sectoarele din organism unde se găsesc, în

esență evidențiindu-se diferențe semnificative loco-regionale, indiferent de caracterele comune structurale pe care le prezintă țesutul de susținere. Studiind mecanismul intim al acestui proces, Vogel, consideră că rezistența țesutului conjunctiv crește și descrește odată cu conținutul de collagen. Se constată îndeosebi accelerarea procesului de transformare a collagenului neutru solubil în cel insolubil. De asemenea, el socotește că se produce o mai mare ramificare laterală a valențelor chimice ale lanțurilor de collagen, realizându-se astfel o rețea mult mai intricată. Această presupunere se bazează pe rezultatele măsurătorilor fizice și chimice, privind dimensiunile și compoziția rețelei colagene. Cercetările prin difracție în raze X, arată o structurare mai accentuată a diagonalelor rețelei colagene. Se constată, de asemenea, sub acțiunea dozelor mici de glucocorticoizi, creșterea conținutului în mucopolizaharide al cărui indiciu este măsurarea hexozeminei. Este necesar însă a menționa că odată cu progresiunea în vîrstă se produce o creștere a rezistenței collagenului, paralel cu o scădere a conținutului hexozaminei. Aceasta pare să sugereze că transformările fibrei colagene sînt mult mai complexe și nu pot fi reduse doar la dinamica componentei mucopolizaharidice, deși aceasta nu exclude importanța complexelor collagen-mucopolizaharidice. Menționăm faptul că schimbările de rezistență provocate de corticoizi și hormoni în general, apar în măsură mai pronunțată în sectoarele țesutului conjunctiv, mai sărace în calciu, comparativ cu țesuturile conjunctive de tipul celui osos bogat în calciu, element ce sugerează concluzia că transformările primare sînt cele ce țin de fibra collagenă, ce prin mecanismul complex de tipul rezelor schimbătoare de ioni, conduce la variații metabolice ale calciului. În acest sens, lucrările lui Knese (525) subliniază că elementul principal asupra căruia s-ar efectua acțiunea hormonală, fiind în același timp și factorul princeps în mecanismul rezistenței osului, ar fi fibrele colagene. Studii efectuate asupra rezistenței tendoanelor recoltate de la animalele tratate în prealabil cu cortizon, au fost făcute și de Dal Borgo (529). Experiențele efectuate de Vogel privind rezistența fibrei conjunctive secundar acțiunii corticosteroidilor au fost completate prin studii electronomicroscopice de către Carsten (citată după 464); astfel, în condițiile administrării timp îndelungat de doze mici de corticosteroizi de tip cortizon, se observă la șobolani o subțiere a fibrelor colagene din tendoane și schimbări osteoclastice ale diafizei femurale, fapt care atestă existența unor echivalențe morfologice ale schimbărilor de rezistență ale țesutului conjunctiv sub acțiunea corticoidilor evidențiate de Vogel. De remarcat, existența unor diferențe privind acțiunea corticoidilor asupra conjunctivului în funcție de specia animală. Astfel, acțiunea glucocorticoizilor conduce la șobolan la procese de resorbție osteoclastică în timp ce la iepure pe prim plan stau procesele catabolice (Bernick — 534).

Datele lui Vogel, privind concentrația collagenă și a mucopolizaharidelor influențate de acțiunea hormonilor corticoizi au fost confirmate și de către alți autori printre care cităm: Grant (518), Houch (194, 195), Kao, Kuhn. De asemenea creșterea concentrației collagenului în pielea de șobolan, după un tratament îndelungat cu cortizon, a fost găsită și

de Kowalewsky. Tot în acest sens Sobel (428), făcînd experimente pe cobai a constatat o creștere a colagenului sub influența cortizonului.

Tot în sensul acțiunii fibrozante a cortizonului trebuie să remarcăm cercetările lui Căpușan (552), care arată că utilizarea hidrocortizonului în injecții intralezionale în tratamentul complex al tricotitiei supurate, conduce la stimularea unui proces intens de fibroză în derm, în jurul anexelor îndeosebi.

Interpretînd în acest context rezultatele noastre, ce vin în contradicție cu terapia clinică de utilizare a cortizonului în sclerodermie, trebuie să relevăm următoarele: dozele utilizate de noi, care pot fi considerate minime, au condus la un efect neagravăț al evoluției conjunctivozei, animalele decedînd la 4 luni, iar complexul lezional atîngînd o gravitate maximă și recunoscînd o mare complexitate caracterizată atît prin afectarea sistemică precoce la nivelul tuturor viscereleor a conjunctivului cît și prin polimorfismul lezional constituit din fibroză accentuată, reacția celulară limfohistio-poliblastică generalizată și fenomene de endotelită arteriolară interesînd toate sectoarele organismului.

Din cele prezentate referitoare la cercetările existente în literatură, s-a relevat că majoritatea autorilor susțin acțiunea depolimerizantă și antifibrozantă a cortizonului, în timp ce foarte puțini atestă elemente contrarii, situație ce justifică și terapia cortizonică, în sclerodermie. Socotim însă, că de un aport real în elucidarea acestei probleme sînt cercetările lui Vogel, pe a căror linie ne înscriem și noi, utilizînd spre deosebire de el, metode histologice și histochemice, după care nu putem vorbi de o aceeași acțiune decît dacă ne referim la dozele utilizate. Astfel, apare justificată posibilitatea ca doze mici de cortizon să inducă fibroză, în timp ce doar dozele toxice, supradozajul să aibă efecte contrarii. Faptul este atestat și de cercetările lui Căpușan, în acest sens. Bazat pe rezultatele sale în acest domeniu, Căpușan preconizează utilizarea terapiei cortizonice în sclerodermie cu foarte multă prudență, sub un dozaj strict, mai ales pentru efectul ei tonifiant, vasodilatator și psihotrop și mult mai puțin pentru efectele sale antimezenchimatoase.

Rezultatele noastre experimentale, bineînțeles sub toată rezerva posibilității extrapolării datelor obținute pe animale la om, ne îndreptățesc a atrage atenția asupra pericolului utilizării cortizonului în terapia sclerodermiei fără a se avea în vedere un dozaj extrem de strict și un control biopsic tegumentar pe tot parcursul instituirii acestei terapii. Remarcăm faptul că cercetarea noastră reprezintă primul studiu histologic și histochemic sistematic efectuat privind latirismul, în condițiile acestor modele experimentale, aceasta rezultînd din bibliografia consultată. Socotînd acțiunea hormonală prin prisma unghiului nostru de vedere și de cercetare experimental și histologic, considerăm că datele contradictorii existente în literatură privitoare la acțiunea hormonilor tiroidieni, gonadali și a cortizonului, date ce în esență consideră că acești hormoni au fie o acțiune polimerizantă și de inducere a sporirii cantitative a fracțiunii insolubile de colagen, fie o acțiune depolimerizabilă și de creștere a fracțiunilor solubile, trebuie luate în considerare cu toată atenția. Noi considerăm în acest sens că producerea conjuncti-

vozelor umane și experimentale, nu este rezultatul numai al polimerizării și respectiv al densificării țesutului conjunctiv, asociat bineînțeles cu celelalte elemente lezionale vasculare și celulare, ci este rezultanta unui dezechilibru între procesul de depolimerizare. Având în vedere în acest sens constatarea noastră privind distrucția fibrei elastice, acest element se impune a fi corelat cu eventuala posibilitate a unor procese de depolimerizare care să intereseze învelișul mucoproteic extern al componentei elastice, înveliș ce în condițiile păstrării integrității sale funcționale conferă stabilitatea structurală a elementului elastic. În acest context, pare a fi posibil ca în conjunctivoze să avem de-a face atât cu procese de polimerizare cât și de depolimerizare. Corelând această ipoteză cu posibilitatea existenței unor diferențe biofizico-chimice ale elementelor fibrilare și mucopolizaharidice ale țesutului conjunctiv, în funcție de sectorul topografic unde se găsesc în organism, acest punct de vedere pare a fi și mai plauzibil.

Tot în cadrul acestei probleme, privind acțiunea hormonală decelată pe modelele noastre de conjunctivoză experimentală trebuie să mai amintim faptul că referitor la mecanismul intim al acestei acțiuni, datele existente în literatură sînt însă departe de a realiza o elucidare a acestei probleme. Se consideră că intervenția hormonală ar avea loc la nivelul sintezei proteice, aceasta reflectîndu-se în complexul enzimatic al organismului, în sensul perturbării diverselor echilibre enzimatice ce țin sub control metabolismul țesutului conjunctiv. Astfel, studii recente privind compoziția chimică a cromosomilor efectuate prin cercetări autoradiografice cu compuși organici marcați, demonstrează intervenția la insecte a hormonului numit ecdison în creșterea sintezei acidului ribonucleic de către cromosomi. De asemenea s-a demonstrat că actinomicina D reprezintă un inhibitor al acidului dezoxiribonucleic pe linia mecanismului sintezei proteice. Tot în acest sens Sekeris și Lang (citați după 542), demonstrează faptul că glucocorticoizii stimulează intervenția ARN messenger în sinteza proteică. Aceste ultime cercetări aruncă o lumină nouă asupra mecanismului intervenției hormonale asupra conjunctivului, cu toate acestea rămînînd încă foarte multe necunoscute, a căror elucidare este de importanță directă pentru practica clinică.

Referitor la lotul de animale la care în condițiile conjunctivozei experimentale s-a asociat stimularea imună, trebuie să subliniem faptul că rezultatele histologice și histochimice converg în a concluziona net agravarea evoluției conjunctivozei consecutiv stimulării imune realizate prin injecții de broiaj de tegument homolog la șobolanii aflați în experiment. Este de remarcat în acest caz, reacția celulară limfohistio-poliblastică și plasmocitară înfilnită atât la nivelul tegumentului cât și în restul sectoarelor din organism cercetate. Aceste rezultate pledează pentru faptul că dacă în condițiile dezechilibrului metabolic obținut prin administrarea de beta-amino-propionitril consecutiv căreia se produce conjunctivoza experimentală, se asociază și stimularea mecanismelor imune, efectele sînt mult mai grave, ceea ce pledează și pentru eventuala existență a unui mecanism de autoagresiune în condițiile conjunctivozei experimentale. Acest fapt apare și mai bine fundamentat dacă îl integrăm în contextul cunștințelor existente la ora actuală privitoare

la mecanismele de autoagresiune ce pot avea loc la nivelul țesutului conjunctiv. Astfel, se consideră astăzi (553), că în țesutul conjunctiv găsim două tipuri de celule privite din acest punct de vedere: celula R sau celula reactivă reprezentată de elementele limfoide și plasmocitare capabile de a produce imunoglobuline sau alte substanțe macromoleculare ca răspuns la stimulul antigenic și celula T, respectiv celula țintă, reprezentată de orice alt element celular posibil a fi vulnerabil de anticorpii eliberați de celula B. Celula T, prin alterații sub acțiunea agenților infecțioși sau prin denaturare a unei părți subcelulare din constituția sa, poate ea însăși deveni antigenică sau haptenică ducând la destrucția ei ulterioară prin mecanism autoimun. Celula B și celula T, sînt incluse în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv. Macromoleculele elaborate de aceste celule sarăbat matricea amorfă și sînt translocate în vasele de sînge. Balanța distribuției macromoleculelor de ambele părți ale endoteliului vascular, constituie mediul humoral.

Avînd în vedere aceste elemente se consideră la ora actuală că reacția autoimună în țesutul conjunctiv se poate produce în trei moduri:

— o primă posibilitate este ca materialul nuclear, organic subcelular sau diversele secreții produse prin lezarea celulei T să fie eliberate în interiorul substanței fundamentale cu care combinîndu-se să ducă la constituirea unor produși cu capacitate de a incita celulele B în producerea de anticorpi, anticorpi ce realizează secundar însăși destrucția celulei T;

— o a doua posibilitate este ca celulele T lezate să elibereze în substanța fundamentală produși antigenici rezultați din denaturarea lor care însă să nu se combine cu matricea amorfă: acești produși stimulează celulele B în sinteza de anticorpi ce au capacitatea de a reacționa îndeosebi cu lizosomii celulari R, reacție în urma căreia se produc antigene astfel ciclul vicios al degradării lizosomilor celulei T, astfel, încît în final, celulele T sînt degradate prin acest ciclu auto-anticorpo-genetic lizosomal realizat prin interrelația antigen — degradarea celulei T, celula R și anticorpoogeneza de autoanticorpi antilizosomalii pentru celula T (nu trebuie uitat că celula R poate produce în afara anticorpilor antilizosomalii și anticorpi antinucleari sau împotriva altor organite citoplasmice);

— o a treia posibilitate este dată de eventuala capacitate a celulei R în anumite condiții, de a genera noi linii celulare lipsite de capacitatea de a face discriminarea între celula T a organismului și antigenele străine, astfel încît anticorpii produși fără o prealabilă destrucție a celulei T ca să stimuleze aceasta, să conducă la destrucția celulei T; această posibilitate, extrem de primejdioasă pentru organism, începe să fie din ce în ce mai mult luată în considerare în ultimul timp, în mecanismul producerii colagenozelor (542). Se consideră că proteinele autoanticorpi elaborate de celula R, în condițiile conjunctivozelor pătrund în sectorul humoral endo- sau extravascular, se stabilesc contacte între acestea și celulele țintă, iar rezultatul acestor reacții ar fi formarea de complexe macromoleculare diferite ca spre exemplu amiloidul, fibrinoidul și alte substanțe de degradare tisulară. În acest proces, un rol deosebit ar avea vasele de sînge, în jurul cărora îndeosebi se constată prezența

infiltratelor limfoplasmocitare, gradul de polimerizare al membranei pericapilare și permeabilitatea capilară avînd un rol deosebit în acest proces.

Dovezile pentru existența unui mecanism autoimun în colagenoze se consideră a fi următoarele :

1) apariția constantă a degradărilor parenchimotoase îndeosebi ale componentei fibrilare și celulare a conjunctivului, asociată cu infiltrate masive limfoide cu caracter sistemic ;

2) frecvente leziuni destructive vasculare, asemănătoare cu cele din diferitele forme de hipersensibilitate ;

3) proliferarea elementelor reticulare mezenchimale și

4) apariția de globuline reactive anormale în plasma sanguină. Se remarcă, de asemenea, în ultimul timp, ca argument morfologic pentru acest punct de vedere faptul că modelele experimentale de hipersensibilitate (Jacinto J. — 554), reproduc o serie din aspectele întîlnite în conjunctivozele din clinica umană.

De asemenea metodele de investigație serologice printre care cităm — metoda anticorpilor fluorescenți, reacția de hemaglutinare pasivă, de latex — aglutinare, metoda corpusculilor, întrebuintate în clinica conjunctivozelor, au dus la evidențierea în aceste maladii a unei serii de autoanticorpi.

Acești *autoanticorpi* sînt :

1) antinucleari (anti ADN, anti histone, anti nucleoli, anti membrane nucleare) ;

2) anticitoplasmatici (antimitocondrii, antimicrosomi) ; 3) antigmaglobuline. Cercetări efectuate în acest sens în sclerodermia progresivă sistemică, relevă prezența în această stare morbidă a anticorpilor antinucleari. Cercetări prin metoda fluorescenței arată că în sclerodermie acești autoanticorpi antinucleari sînt de mai multe categorii printre care se remarcă îndeosebi cei antinucleolari și cei împotriva membranei nucleare.

Considerînd în acest context rezultatele obținute de noi, în urma stimulării imune, putem socoti că datele obținute pledează pentru intervenția mecanismului imunologic în cadrul conjunctivozei experimentale. Astfel, lezarea tegumentului în modelul de conjunctivoză de tip sclerodermic, prin inocularea materialului tegumentar omolog, considerăm că, date fiind proprietățile antigenice ale tegumentului omolog, este de natură să conducă la o stimulare imună prin acțiunea atît asupra celulelor B cît și prin posibila destrucție a celulelor T, secundar lezării tegumentare la animalul de experiență. Reacția celulară limfohistioplasmocitară deosebit de evidentă pe acest model experimental comparativ cu celelalte, este de natură a constitui un argument pentru o eventuală sporire a reactivității celulelor B. Reacția celulară este intensă în tegument, întîlnind-o în același timp și la nivelul celorlalte sectoare din organism. Constatăm, de asemenea, hiperplazia nodulară difuză de tip limfoid, extrem de marcată, ce se constată la nivelul splinei, acesta fiind de asemenea un argument pentru stimularea imună.

Dacă considerăm faptul că și în celelalte modele experimentale, îndeosebi în cele în care în urma factorilor asociați am avut de-a face cu o agravare a stării morbide, remarcăm constant în grade bineînțeles mai diminuate, atît reacția generalizată histiolimfoplasmocitară cît și hiper-

plazia limfoidă a splinei, putem considera că și în aceste situații există un mecanism autoimun, secundar după noi, tulburărilor metabolice care duc inițial la degradări ale structurilor conjunctive.

Se impune însă, ca aceste argumente histopatologice evidențiate de noi, să le dovedim în viitor și prin investigații seroimunologice, pe loturile experimentale cercetate. Aceasta cu atât mai mult cu cât încă pînă la ora ctuală rolul factorilor serologici de autoagresiune în bolile conjunctivului este încă discutat. Astfel, unele cercetări evidențiază prezența autoanticorpilor de diferite tipuri în afara stărilor patologice la indivizi normali (554). De asemenea, s-a remarcat prezența bolilor țesutului conjunctiv la pacienți la care se evidențiază existența unei agamaglobulinemii (553). Acești autori care combat teoria imunitară, se raliază mai ales punctului de vedere genetic după care în determinismul bolilor de collagen ar interveni factori de ordin genotipic aceasta bazat mai ales pe decelarea unor conjunctivoze la animal, unde tulburările cromosomale și genetice au putut fi decelate. (Leader 555).

Referitor la lotul de conjunctivoze experimentale la care am asociat administrarea de adrenalină, rezultatele histologice evidențiază o evoluție deosebit de gravă, în cadrul căreia în cortegiul simptomatic al manifestărilor prezente, un loc deosebit îl ocupă reacția vasculară. Se constată un grad extrem de marcat de fenomene de endotelită arterio-lară generalizată și prezența periarterio-lar a numeroase infiltrate histio-poliblastice.

Socotim că adrenalina, prin acțiunea sa vasoconstrictoare, duce la tulburări metabolice în nutriția țesutului conjunctiv în special și a țesuturilor în general. Acest element, asociat cu intoxicația beta-amino-propionitrilică, ce de asemenea tulbură metabolismul fibrei conjunctive, apare evident a fi un element agravant prin înscrierea sa în procesul perturbării lanțului biofizico-chimic al metabolismului conjunctivului. Elementele inflamatorii vasculare întilnite pe modelele experimentale de hipersensibilitate la animal (554), corelate cu manifestările vasculare mai sus amintite, constatate în cadrul conjunctivozei realizate de către noi, aduc de asemenea un argument pe linia patogenezei imune în bolile conjunctivului.

Considerînd global, rezultatele cercetării noastre prin modelele de conjunctivoză experimentală, de tip porfirie, și de tip sclerodermic, putem socoti că avem de-a face în cadrul acestor stări morbide cu o tulburare metabolică inițială, indusă prin administrarea fie a beta propio-amino-nitritului, fie a hexaclorbenzenului, tulburare ce conduce la perturbări serioase biochimico-fizice, la nivelul țesutului conjunctiv. După părerea noastră, integrînd problema în cadrul datelor existente în literatura de specialitate, această perturbare ar interesa atât procesul sintezei de collagen și echilibrul între collagenul solubil și insolubil, existent în țesuturi, cît și procesul fibrilogenezei colagene. Este necesar, a se investiga prin metode complexe fibrilogeneza care poate în viitor să ne dea cheia rezolvării procesului intim de producere a conjunctivozelor. Aceasta cu atât mai mult cu cît datele actuale din literatură arată că reglarea hormonală a țesutului conjunctiv, sub aspect metabolic, se face prin acțiunea hormonilor la nivelul sintezei proteice, enzimatică, în esență problema perturbării structurale a țesutului conjunctiv în conjunctivoză reducîndu-se,

după părerea noastră, la sinteza și degradarea scleroproteinei colagene, în acest mecanism componenta celulară a țesutului conjunctiv avînd un rol primordial.

Referitor la mecanismul autoimun, după părerea noastră, analizînd datele obținute, în contextul cunoștințelor moderne, privind fenomenul de autoagresiune existent în bolile de collagen, considerăm că avem de-a face cu o tulburare metabolică primară, care interesează celula T sau structurile fibrilare, secundar agresiunii externe, iar ulterior, produșii rezultați fie din degradarea componentei fibrilare conjunctive, fie dintr-o sinteză colagenă perturbată, vor acționa asupra celulei B, ducînd la cercul vicios al reacțiilor autoimune ce pot fi incriminate în agravarea progresivă a conjunctivozei.

Corelînd rezultatele experimentale cu datele din clinica umană, dorim să subliniem încă odată că în condițiile actuale ale cunoștințelor existente privind bolile de collagen, modelul experimental poate fi socotit doar de conjunctivoză, nu și de colagenoză, aceasta deoarece nu se reprodue la animal toate leziunile histopatologice existente în clinica colagenozelor umane. Cu toate acestea, modelele de conjunctivoză experimentală cît și cele de hipersensibilitate (554), pot aduce contribuții esențiale la elucidarea etiopatogeniei conjunctivozelor din clinica umană, și la studierea valorii terapeutice a diferiților produși fizici, chimici și biologici, utilizați în tratamentul conjunctivozelor, aceasta ținînd cont de toate rezervele necesare extrapolării în clinica umană a datelor obținute la animale.

Referitor la loturile de animale în care s-au asociat modelului de conjunctivoză experimentală inocularea de tumoră Valke, comparativ cu aceeași inoculare la șobolani sănătoși, rezultatele noastre pe care le considerăm preliminare, atestă o întîrziere a procesului tumoral la animalele suferinde de conjunctivoză. Majoritatea datelor din literatură, consideră că nu poate exista o legătură între tumorile maligne și sclerodermie, incidența relativ rară a acestor tumori la bolnavii sclerodermici, comparativ cu restul masei de populație, fiind dată de procentul relativ mic de cazuri de sclerodermie. Cercetările statistice — matematice, atestă acest punct de vedere.

Datele noastre, privitoare la existența unei evoluții nefavorabile în sens abortiv a tumorii Walker, la șobolanii suferinzi de conjunctivoză, se impun a fi aprofundate în viitor, deoarece ele ridică o serie de probleme, legate de interrelația posibilă între procesul de fibroză a conjunctivului și diseminarea tumorală în sensul că această fibroză ar constitui un element defavorizant al malignizării. Explicațiile sînt deosebit de greu de emis, fapt pentru care ne limităm la această constatare faptică experimentală,

VI

MECANOSTRUCTURILE CONJUNCTIVE ȘI REACTIVITATEA ȚESUTULUI CONJUNCTIV SUPUS ACȚIUNII DIFERIȚILOR FACTORI FIZICO-CHIMICI ÎN CONDIȚII DE RELAXARE ȘI TENSIUNE CU APLICABILITATE ÎN DIRIJAREA EXERCITIILOR FIZICE ÎN SCOP CORECTIV ȘI PENTRU DEZVOLTAREA ARMONIOASĂ A ORGANISMULUI

O categorie aparte a structurilor funcționale sînt mecano-structurile, ce interesează îndeosebi țesutul conjunctiv și în geneza cărora se poate descifra cu preponderență acțiunea factorului mecanic. Întrucît studiul lor aduce o serie de elemente importante privind reactivitatea țesutului conjunctiv prezentăm cîteva aspecte referitoare la aceste structuri organice, din literatură și din cercetările noastre personale.

Dintre lucrările care s-au înscris pe linia descifrării acestor structuri, vom cita următoarele :

Delmas aplică date de statigrafie în explicarea arhitecturii funcționale a osului coxal, relevînd că traveele osoase se dirijează ca linii de forță ce reflectă greutatea trunchiului transmisă prin coloană și contracpresiune exercitată la nivelul capului femural. Alte lucrări se referă la relațiile dintre aranjarea elementelor care constituie cartilajele articulare și acțiunile mecanice pe care le suportă aceste elemente, demonstrîndu-se legături între formarea substanței condroide și excitațiile mecanice, între orientarea fibrelor colagene și excitațiile mecanice (Hultkranz, Triepel) etc. Tot pe această linie se înscriu lucrările ce abordează structurile funcționale existente la nivelul fasciilor și aponevrozelor (Bolte și Martin). Se studiază de asemenea rolul nucleului pulpos în transmiterea presiunilor la nivelul coloanei vertebrale și orientarea fibrelor conjunctive din constituția discurilor intervertebrale (Schrader). Numeroase studii abordează influența factorilor mecanici la nivelul ligamentelor articulare și

a capsulei diferitelor articulații (ex.: membrana Weitbrecht-Fawcett ligamentul ileo-femural — Rouvière și Fiorami —, ligamentul peroneo-astragalo-calcanean — Canela — ligamentul conoid și trapezoid — Sutton — etc.). S-a studiat dispoziția fibrelor conjunctive în duramater (Straser — 1901 și Popa — 1924). S-a cercetat aranjarea fasciculelor conjunctive din pericardul fibros (Lieutaud — 1970 și Popa și Lucinescu — 1930).

Cercetări asemănătoare au vizat arhitectura funcțională a mușchilor striati (Borelli, Fich, Marey, Roux, Anthoni etc.).

Velpeau — 1843, Retterer — 1896, Lunghetti — 1906, au adus o contribuție importantă la studiul modului de formare a tecilor și burselor seroase peritendinoase, formațiuni ce pînă în ziua de astăzi sînt cunoscute grație acestor cercetări.

De asemenea s-a cercetat acțiunea diverșilor factori mecanici asupra structurii pereților vasculari, stabilindu-se corelații între aceștia și forma și calibrul vaselor (Roux, Jores, Thepel, Margat etc.). Astfel spre exemplu Thoma — 1910, arată rolul factorilor mecanici în geneza fasciculului muscular neted longitudinal, existent la nivelul bifurcațiilor arteriale. Studii interesante sînt făcute asupra arterei uterine în condițiile speciale mecano-genetice create de gestație (Berlagzi — 1878).

De asemenea cercetări interesante s-au efectuat asupra structurii funcționale a septurilor conjunctive de la nivelul pulmonului (Rouvière), ficatului (Rouge — 1902), rinichiului (Rouvière). Aceste cercetări au un pregnant caracter de anatomie comparativă, urmărind adaptarea țesutului conjunctiv în trecerea de la clino la ortostatism.

La noi în țară, lucrările vizînd mecanostructurile au fost inițiate de către Profesorul Rainer fost rector al I.E.F.S. București și continuate apoi de către elevii săi. Cităm dintre aceste lucrări următoarele: „Structura funcțională a periostului” (Rainer, Iagnov), „Construcția mecanică a feței” (Rainer, Neagu), „Aparatul fibros al coloanei vertebrale” (Rainer, Cotaiescu), „Studiul ligamentelor intercrurale ale coloanei vertebrale” (Rainer, Robacki), „Structura funcțională a bazinului” (Rainer, Iagnov), „Structura funcțională a aparatului fibros al piciorului” (Rainer, Ionescu), „Structura funcțională a pericardului” (Rainer, Bujorica), „Tractul ilio-tibial” (Rainer, Floru), „Morfologia mușchiului semi-tendinos” (Rainer, Milcu), „Structura funcțională a durei mater” (Popa), „Structura funcțională a formațiunilor fibroase din regiunea gambei” (Floru, Ifrim), „Septul inter-muscular lateral” (Floru, Ifrim), „Tunica fibroasă uro-genitală internă” (Riga și Ifrim) etc. Unele din aceste lucrări au intrat în patrimoniul științei anatomice internaționale, ca de pildă „Monografia despre tractul ilio-tibian” și „Studiul asupra durei mater craniene”.

Explicarea apariției acestor structuri mecanice a constituit obiectul a numeroase cercetări. Inițial, teoria excitanților funcționali cu acțiune trofică a lui Roux, a constituit o explicație validă a mecano-structurii. În acest sens menționăm că pentru țesutul conjunctiv, tracțiunea este excitantul funcțional cu acțiune trofică, iar pentru os acest rol este preluat nu numai de tracțiune ci și de presiune. Traiectele după care tracțiunea sau presiunea este maximă, vor fi favorizate în țesutul conjunctiv; celelalte traiecte cu valori submaximale vor fi mai puțin bine hrănite, procesele lor de asimilație vor merge mai greu. Consecința va fi că ele

vor dispărea cu timpul dacă au existat, sau vor fi împiedicate în procesul lor histogenetic dacă au fost pe cale de dezvoltare. Astfel se aleg pentru os și pentru țesutul conjunctiv automat numai direcțiile de tracțiune și presiune. O analiză mai amănunțită, matematică, demonstrează însă că liniile izostatice evidențiate la nivelul structurilor funcționale osoase nu reprezintă tracțiuni și presiuni maxime. Rezultă că una din direcții reprezintă într-adevăr un efort maximal (tracțiune sau presiune) iar cealaltă reprezintă un efort de semn contrar primului (presiune, dacă primul a fost tracțiune și invers) care însă nu este efortul cel mai mare dintre cele cu același sens. Acest lucru trebuie subliniat, pentru a nu cădea în eroarea comisă de Roux care a crezut că ambele direcțiuni reprezintă eforturi maxime, una în ce privește tracțiunea, alta în ce privește presiunea. Pentru os s-a demonstrat, dar nu suficient de riguros, că traveele din epifize se așază după acele direcții unde nu există forțe de forfecare, la nivelul lor presiunea și tracțiunea nefiind maxime. Aceste elemente au fost evidențiate și de Triepel, care însă nu a avut la îndemână dovezile matematice necesare.

O altă greutate de care nici Roux, nici Triepel nu se loviseră pentru că nu consideraseră problema de mecanică în ansamblul ei, se ivește de îndată ce considerăm repartiția efortului de-a lungul uneia și aceleiași linii izostatice. Mărimea efortului, extremă la un capăt al liniei, care în tot lungul ei, pentru a ajunge la zero, celălalt capăt. Așadar, selecția între părțile aceluiași țesut, se face prin acumularea materialului pe un traiect unde solicitările sînt cu totul inegale. Rămîne așadar faptul că osul își dispune trabeculele epifizare aproximativ după direcția liniilor izostatice. Driesch afirmă că asemenea structuri există pentru mecanică, dar nu prin mecanică, și că ar fi o naivitate să credem că ele pot fi explicate prin jocul factorilor mecanici. Putem să contestăm și această poziție extremă. S-a dovedit experimental (Benninghof) că și o masă inertă complet lipsită de viață cum este gelatina, dacă este supusă la tracțiune sau presiune, își aranjează miceliile din interior, pe direcția tracțiunii, desigur fără a face apel la excitanții funcționali trofici. Faptele acestea au fost constatate ulterior și prin interferometria cu raze röntgen. Pe de altă parte, există substanțe transparente cum ar fi plăcile de celuloză și de rășini sintetice, care își modifică structura lor intimă de îndată ce au fost supuse la presiuni sau tracțiuni, în așa fel încît cu ajutorul luminii polarizate putem pune în evidență aceste modificări. Lumina polarizată este deviată în lungul liniilor izostatice, în trecerea ei prin corpurile acestea transparente supuse la presiune. Așadar, indicele lor de refracție și deci densitatea lor se găsește modificată pretutindeni unde există tracțiuni și presiuni după direcții principale. Fotoelastometria dovedește de asemenea elemente asemănătoare.

Teoria valorii trofice a excitanților funcționali nu a mulțumit nici pe Gebhardt în explicarea structurilor funcționale. Astfel, căutînd o interpretare cu totul deosebită pentru aranjamentul trabeculelor din osul spongios, el a crezut că poate demonstra că însăși faptul structurii tubuloase a trabeculelor din spongioasă este suficient ca să selecteze în fiecare punct numai tensiunile normale.

Gebhardt, creează astfel teoria selecției pasive a tensiunilor prin felul materialului care le suportă. El a fost de altfel foarte prudent în

aplicarea teoriei lui Roux, căci descoperise o serie de structuri funcționale de os, unde, după propria lui constatare, factorul funcțional-formativ, din a doua perioadă a lui Roux, nu poate avea nici o influență. El și-a pus întrebarea măsurii în care se poate vorbi și în cadrul mecano-structurilor conjunctive, de o anumită preformare existentă inițial în genom.

Pentru a lămuri raportul existent între potențialitățile celulei mezenchimale embrionare în edificarea structurilor conjunctive și rolul factorilor mecanogenetici ce intervin în cea de-a doua perioadă a dezvoltării, denumită de către Roux — perioadă funcțională — este necesar să facem câteva referiri asupra încă unor date recente privind fibrilogeneza conjunctivă.

În general, se consideră că fibrele sînt produse ale diferențierii celulelor plasmatiche.

Cercetările cu metode moderne de investigație au dus la constatarea că mezenchimul embrionar e bogat în mucopolizaharide.

După unii autori, fibroblastul, celula cea mai răspîdită în interstițiile conjunctive, are capacitatea de a sintetiza atât mucopolizaharidele cit și collagenul. În perioada cînd sintetizează collagen cresc diametrele celulare, nucleul devine mai clar, iar în interiorul lui apar nucleoli voluminoși. Concomitent cresc în citoplasmă acizii ribonucleici și fosfatazele alcaline. Capacitatea colageno-formatoare inhibă pentru o anumită perioadă potențialitatea de multiplicare a celulei. După ce această activitate funcțională încetează, diametrele fibroblastului se reduc, nucleul devine tahicromatic, scad acizii ribonucleici și fosfatazele alcaline și apar intra- și extra-celular substanțe identificate histochimic ca mucopolizaharide acide și neutre. Celula trece într-o altă fază a activității ei, ca în aceeași perioadă de timp unii fibroblaști să secrete macromolecule de collagen, iar altele mucopolizaharide, întrucît prezența unei anumite cantități și calități a acestor substanțe este necesară în interstițiile unde se produce maturarea fibrelor.

Referitor la calitățile fizice ale materialului conjunctiv astfel format în perioada de histogeneză, remarcăm următoarele: fibrila conjunctivă este rezistentă la tracțiune în axul longitudinal și rezistentă la presiune pe axul transversal; fibrila elastică este lipsită de rezistență pe axul longitudinal și revine la normal după încetarea tracțiunii; lama cartilaginoasă rezistă la presiune combinată cu frecare; lamela osoasă rezistă la presiunea simplă și la presiunea combinată cu tracțiune și îndoire. Aceste elemente edificate în histogeneză așa după cum am văzut, se combină între ele, realizînd mecano-structuri a căror funcție principală este rezistența mecanică.

Edificarea elementelor conjunctive în fibrilogeneza contravine de asemenea unui punct de vedere exclusivist, în socotirea drept element principal al edificării mecano-structurilor, a teoriei excitantilor funcționali cu valoare trofică.

Cu toate acestea factorii mecanici rămîn a avea o valoare semnificativă întrucît cercetări experimentale au dovedit posibilitatea obținerii orientării fibrelor conjunctive elaborate în cursul fibrilogenezei, prin tracțiuni aplicate asupra mediului de cultură. Aceste experimente au mai

arătat că există forțe subliminare care nu pot determina nici un fel de orientare. Așa s-ar putea explica eventual de ce regeneratele fasciilor se compun din fibre neorientate (Tomilowa), în timp ce regeneratele aponevrotice sînt orientate (Lucca).

Evidențiindu-se astfel limitele atît ale factorului mecanic considerat individual, cît și ale teoriei valorii trofice a excitanților funcționali, după perioada de vogă a acestora s-au găsit alte explicații, care vin să completeze cadrul de determinare al structurilor funcționale. S-a demonstrat astfel, că celulele care alcătuiesc formațiunile conjunctive sînt sub dependența sistemului nervos (Speransky și Baiandurov). Mai mult, s-a dovedit că sistemul nervos poate interveni chiar în orientarea elementelor fibrilare (Smirnova, Zampova). Cercetările noastre privind influența factorului nervos asupra orientării muculo-aponevrotice, atestă de asemenea acest punct de vedere, după cum vom prezenta.

În lumina acestor cercetări, mecano-structurile apar ca rezultat al unor procese complexe metabolice, de natură fizico-chimică, ce în realitate constituie biomorfoze (Burger) determinate pe cale reflexă sub control neuro-endocrin. Se presupune că mecanismele morfogenetice depind de zona diencefalo-hipofizară, sistem de comandă al vieții vegetative, și în special de formația reticulată a trunchiului cerebral, dispozitiv de asociere a părții nesegmentare cu cea segmentară a corpului, încrucișare a tuturor reflexelor, idio-ectrope (Riga și Gheție).

S-a mai dovedit în ultimul timp că orientarea fibrelor conjunctive poate fi determinată și de alte forțe decît cele mecanice. Injectarea de materiale cristaline avînd proprietăți piezoelectrice cum ar fi berlinita sau colesterolul cristalizat, în cavitatea peritoneală la șobolani și la iepuri, provoacă activitate fibroblastică intensă, cu formarea de fibre orientate, în timp ce particulele fără proprietăți piezoelectrice provoacă doar reacții de corpi străini.

Cercetări recente privind controlul electric al creșterii oaselor aruncă o nouă lumină asupra mecano-structurii (G. T. Yarranton). S-a arătat că în structurile conjunctive pe cale de regenerare, se dezvoltă un ridicat potențial electric negativ. Acest potențial negativ se dispune cu o oarecare ordine în direcția unor treneuri ale țesutului conjunctiv. De asemenea s-a dovedit că potențialul bioelectric negativ constituie un semn al proliferării celulare și al diferențierii spre regenerare, unii autori (Marino), considerînd că potențialul bioelectric negativ ar controla proliferarea celulară.

S-a dovedit că în os elementul mecanic, ar conduce la schimbări în potențialul electric. Astfel, aria de stress cauzată prin compresie induce o polaritate negativă iar aria de stress cauzată prin tensiune duce la o polaritate pozitivă. Deci suprafața osoasă concavă este negativă, iar suprafața convexă este pozitivă. Lipsa componentelor neuronale în os neagă posibilitatea acțiunii potențialelor nervoase ca sursă de curent, iar alte surse nu au putut fi găsite.

O serie de investigații complexe biochimice arată că sub influența factorului mecanic se produc o serie de modificări ale legăturilor chimice apatită-coloagen, îndeosebi la nivelul legăturii hidroxiprolinice, modificări ce duc la schimbarea structurii cuaternare a moleculei de cola-

gen, respectiv a dispoziției grupelor sale, polare și apolare, astfel încît este generat un potențial electric, negativ sau pozitiv, coordonant cu factorul tensiune sau presiune. Acest potențial electric este de natură de a orienta structura fibrilară conjunctivă în funcție de direcția și ponderea elementului mecanic. De asemenea s-a dovedit că fenomenul de creștere osoasă se face la nivelul cîmpurilor electrice negative, iar fenomenele de resorbție la nivelul cîmpurilor pozitive. Toate aceste date au fost reproduse și experimental cu ajutorul metodei microelectrozilor polarizantî.

Aceste elemente bio-fizico-chimice vin să dovedească faptul că factorul mecanic trebuie luat în considerație, el putînd determina o serie de modificări stereochemice, consecutiv cărora are loc edificarea mecano-structurii conjunctive.

Considerînd global datele prezentate trebuie să subliniem că mecano-structurile interesînd îndeosebi țesutul conjunctiv reprezintă o realitate de necontestat. În geneza lor se intrică atît factorii mecanici și chimici, cu acțiune locală directă, cit și lanțul complex de reacții determinat de acești factori ce pe calea mecanismului feed-back, antrenînd numeroase verigi endocrino-metabolice sub control nervos central și periferic, duc la realizarea structurii funcționale.

De asemenea nu trebuie să contestăm nici chiar în geneza mecano-structurilor rolul factorului genotipic, grație căruia celula mezenchimală în anumite condiții, care rămîn în mare parte pînă la ora actuală necunoscute, se diferențiază pe linie conjunctivă, inițiînd procesele de fibrologeneză ce stau la baza edificării țesutului conjunctiv. Acesta odată diferențiat în cursul perioadei embrionare urmează să fie remodelat în cursul întregii vieți a organismului animal sub influența factorilor mecano-genetici de mediu, realizîndu-se astfel structuri adaptate necesităților funcționale și mediului ambiant.

La copii, pe măsură ce activitatea motrice se dezvoltă și se perfecționează, structurile funcționale de tip mecanostructural se dezvoltă și se consolidează. Acest proces este mai activ în perioadele vîrstei școlare, cînd efortul fizic este științific dozat în cadrul programelor de educație fizică, precum și în secțiile sportive școlare.

Astfel odată cu creșterea capacității funcționale a marilor funcțiuni, se dezvoltă și calitățile mecanice de rezistență la presiune, tracțiune, răsucire, a tuturor variantelor țesutului conjunctiv, cartilaginos și osos. Structurile fibrilare ale organelor își sporesc capacitatea de rezistență printr-o orientare corespunzătoare, traiectorială a elementelor fibrilare, capsulele articulare și ligamentele articulare devin mai rezistente și în același timp mai elastice, pentru a permite pe lîngă o mai mare rezistență și o mai mare elasticitate, favorizînd astfel creșterea amplitudinii mișcărilor. În țesutul osos spongios, dispunerea lamelelor osoase devine corespunzătoare specificului solicitărilor mecanice; iar în țesutul osos compact sistemele haversiene se înmulțesc și fiecare în parte, prin adăugare de noi lamele osoase concentrice, devin mai capabile să reziste la solicitări crescute.

Excitantul specific al structurii de rezistență a țesutului osos îl constituie complexul de factori mecanici care acționează permanent asupra corpului omenesc.

În ceea ce privește structura funcțională a cartilagiilor, este de arătat că distribuția elementelor fibrilare imprimă caracteristica tipurilor de cartilagii. Astfel, în cartilagiile intens solicitate de factorii mecanici, predomină fibrele colagene, dispuse traiectorial, iar în cartilagiile de tip elastic predomină fibrele elastice.

Dispoziția celulelor cartilaginoase la nivelul articulațiilor care suportă presiuni mari, cum sînt cele din articulația coxo-femurală, genunchi și talo-cruțială, realizează tipul funcțional de „cartilagiu seriat”. Condrocitele se așază în serii, asemănătoare cu mici resorturi, care rezistă în mai bune condiții factorilor de presiune.

Studiind aceste mecanostructuri, a căror importanță este deosebită pentru organism și care trebuie permanent urmărite în dinamica lor în condițiile efectuării exercițiilor fizice în scop corectiv sau eumorfic am cercetat dinamica corelațiilor dintre structurile colagenice și elastice, supuse acțiunii unor factori fizici în condiții de relaxare și tensiune.

Am supus tendoane recoltate de la cîine, influenței ultrasunetelor și diatermiei. O parte din tendoane pe timpul acțiunii asupra lor a acestor agenți au fost puse în stare de tensiune cu ajutorul unui aparat special (figura 232).

Am avut grijă ca tensiunea la care a fost supus tendonul să nu depășească o valoare ca să ducă la o alungire de peste 5,3 a tendonului respectiv, aceasta pentru a evita o alterare structurală secundară întinderii. După supunerea la ultrasunete sau diatermie timp de 5 și 10 minute, fragmentele de tendon au fost fixate de Carnoy și studiate histologic prin metodele H. B., Von Giesson, Weigert Gömöry, PAS, Ritter-Oleson,

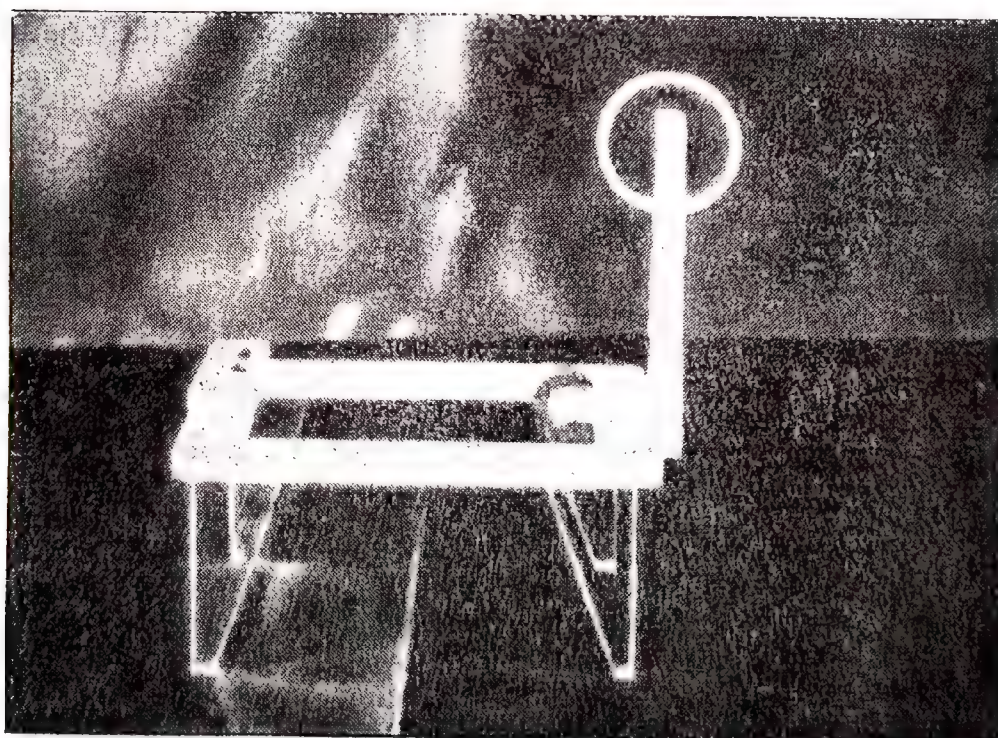


Fig. 232. — Aspect de punere în tensiune a colagenului.

albastru de toluidină, urmărindu-se structurile elastice și colagene comparativ, în funcție de starea de relaxare și tensiune în care s-au aflat, pe timpul acțiunii factorilor fizici mai sus menționați.

În continuare s-au corelat aspectele microscopice evidențiate, cu structura biofizico-chimică a fibrelor conjunctive, căutându-se a se da un model explicativ biochimic a fenomenelor constatate, corelându-se aceasta cu unele rezultate terapeutice obținute în clinică prin tratarea îndeosebi a artrozelor cu ajutorul ultrasunetelor și diatermiei.

De asemenea s-a cercetat influența factorului nervos asupra remaniierilor funcționale ale țesutului conjunctiv.

La un număr de 20 de cîini, s-a realizat desinserarea pe ambele părți a mușchilor Sartorius ai animalului de experiență la nivelul capătului lor distal, acroșarea celor doi mușchi prin capetele desinserate și în continuare banda aponevrotică astfel formată prin structura celor două tendoane distale se solidarizează cu fibrele longitudinale ale mușchilor dreپți abdominali la nivelul unei breșe dreptunghiulare făcute transversal în mușchii dreپți abdominali. Astfel, asupra benzii aponevrotice realizate prin acroșarea tendoanelor distale ale mușchilor croitori, nu mai acționează decît factorul contractibilitate dat de către dreپții abdominali, în aceste condiții, acțiunea Sartoriusului dată fiind noua remaniere topografică nemaiputîndu-se exercita. La unele animale de experiență s-a efectuat secționarea filetelor nervoase aferente Sartoriusului iar la altele aceste filete s-au păstrat astfel încît studiul modificărilor obținute să ne poată reda prin metoda comparativă rolul factorului nervos. La intervale variabile de timp s-au prelevat fragmente de la nivelul benzii aponevrotice ce au fost incluse în parafină, avîndu-se în vedere a fi orientate în așa mod încît pe secțiunile obținute să ne putem da seama de direcția inițială a fibrelor și de reorientarea lor ulterioară. Secțiunile obținute au fost colorate după următoarele metode : Van Gieson pentru fibrele de collagen, Weigert și orosină pentru fibrele elastice, Gomery pentru fibrele de reticulină, PAS și Ritter-Olleson, pentru mucopolizaharide.

Rezultatele acestor cercetări atestă următoarele :

Macroscopic pe preparatele supuse acțiunii diatermiei și ultrasunetelor se constată : la cele în stare de relaxare, relevăm fragmentarea lor parțială, în timp ce la cele în stare de tensiune nu se văd leziuni de acest gen. Examinarea cu lupa reliefează și mai bine elementele mai sus descrise.

Microscopic, în condițiile țesutului conjunctiv relaxat se observă dezorganizarea structurii fibrilare, fibrele colagene apărînd fragmentate, lizate, fără a se mai putea recunoaște pe preparat orientarea structurală normală. Pe alocuri se observă zone de liză completă (fig. 233). Structurile elastice, deși afectate într-un grad mai redus, sînt totuși dezorganizate.

În condițiile țesutului conjunctiv în stare de tensiune, aspectul microscopic este diferit în sensul unei mai mici afectări a elementelor histologice. Colorația Van Gieson, de evidențiere a fibrelor colagene indică o afectare parțială a acestei componente fibrilare, în general păstrîndu-se aspectul integru și putîndu-se recunoaște pe preparat direcția orientării fibrilare. Fragmentarea fibrilară și zonele de liză se recunosc

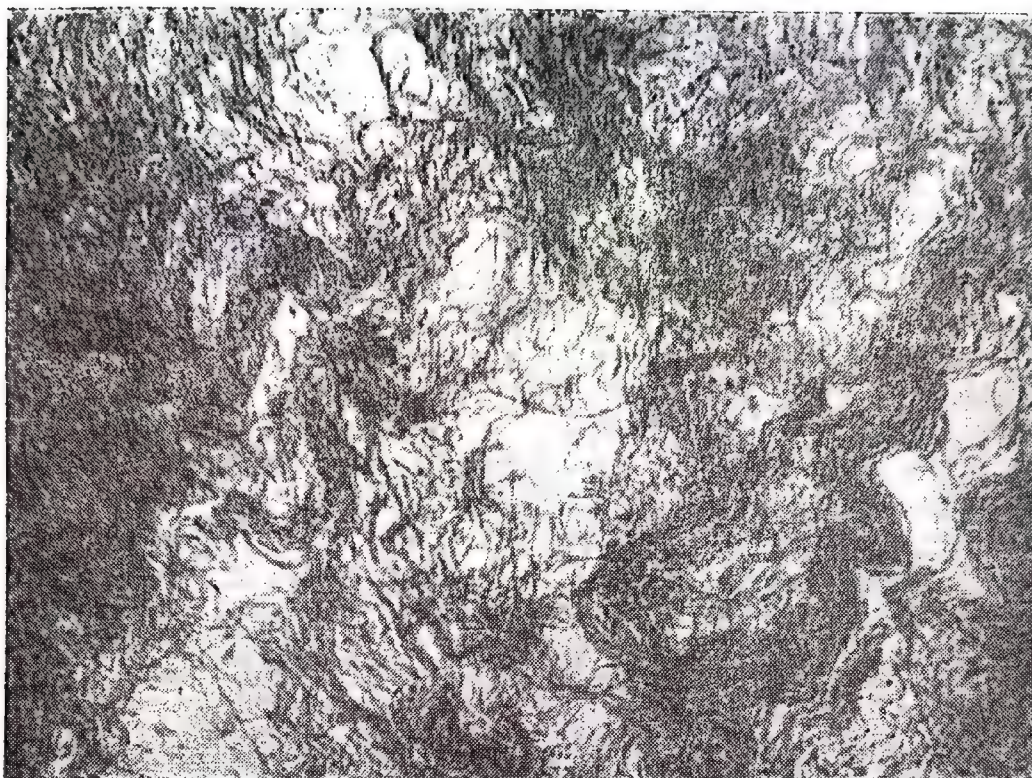


Fig. 233. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Explicația în text.

în proporție sensibil mai mică comparativ cu preparatele anterior descrise, în care țesutul conjunctiv era supus acțiunii ultrasunetului sau diatermiei în condiții de relaxare (fig. 234). Structurile elastice sînt de asemenea mai bine conservate în condițiile de tensiune.

Colorația Ritter-Olleson, pentru evidențierea mucopolizaharidelor neutre și acide evidențiază pe preparatele microscopice supuse acțiunii ultrasunetelor în stare de relaxare, zone cu un aspect heterogen, cu predominanță de mucopolizaharide neutre, în ansamblu constatîndu-se o dezorganizare masivă a componentei mucopolizaharidice (fig. 235), în timp ce pe preparatele, microscopice supuse acțiunii aceluiași agenți fizici, în stare de tensiune se observă dispoziția regulată și omogenă a mucopolizaharidelor cu păstrarea proporțiilor între mucopolizaharidele acide și cele neutre (fig. 236).

Se poate concluda că în cazurile în care tendonul este supus influenței ultrasunetelor și diatermiei în stare de tensiune, rezistența structurilor colagenice și elastice cît și a componentei mucopolizaharidice a țesutului conjunctiv este sensibil mai mare față de situația în care acești agenți fizici acționează asupra conjunctivului aflat în stare de relaxare, situație în care distrucția și dezorganizarea histoarhitectonică sînt evidente.

Studiul influenței factorului nervos asupra corelațiilor elastico-colagene în condițiile remanierii funcționale a țesutului conjunctiv, ne-a evidențiat pe modelele noastre experimentale următoarele rezultate :

Colorația Van Gieson, de evidențiere a fibrelor de collagen ne indică după 6 săptămîni în zonele cu inervația păstrată, structuri fibrilare colagenice nete, spiralate, în general de grosime egală, neîntrerupte, doar



Fig. 234. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Van-Gienson.
Explicația în text.



Fig. 235. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Ritter-Olleson, explicația în text.



Fig. 236. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Ritter-Olleson, explicația în text.

pe unele preparate apărînd o slabă discontinuitate ce indică locul intervenției (fig. 237). Pe preparatele recoltate la 2 săptămîni apare aspectul de reorganizare a structurii fibrelor de collagen, în unele zone remanierele arătînd o refacere evidentă a structurii; comparativ cu preparatele recoltate la 6 săptămîni aspectul de reorganizare apare în ansamblu ca fiind într-o fază incipientă (fig. 238).

Pe preparatele denervate, chiar la 6 săptămîni nu se observă o structură fibrilară reorganizată, fibrele de collagen apărînd fragmentate cu grosimi variabile, iar pe alocuri remarcîndu-se îngrămădiri de fibre colagene, total neorganizate, formînd adevărate insule fibrilare de diferite dimensiuni. Piese recoltate chiar la 6 luni indică de asemenea lipsa organizării funcționale a fibrelor colagene (fig. 239). Pe preparatele recoltate la un interval de un an, se constată în zona cu inervație păstrată reorganizarea morfo-funcțională totală a fibrelor colagene, în timp ce pe preparatele denervate se observă încă persistența leziunilor de fragmentare a fibrelor colagene, care în general nu s-au reorganizat perfect, collagenul prezentîndu-se în multe locuri omogen, îngroșat, realizînd astfel solidaritatea fragmentelor în contact. Colorațiile pentru fibrele elastice indică aspecte asemănătoare cu deosebirea că proporția de elemente fibrilare elastice, este mai mică, iar diferențele deși existente sînt mai puțin marcate.

Colorația Gomori pentru fibrele colagene de reticulină indică în zona cu inervația păstrată un început de organizare fibrilară la interval de 2 săptămîni de la intervenție (fig. 240), pentru ca la 6 săptămîni reorganizarea funcțională să fie realizată într-un grad și mai marcat (fig. 241),

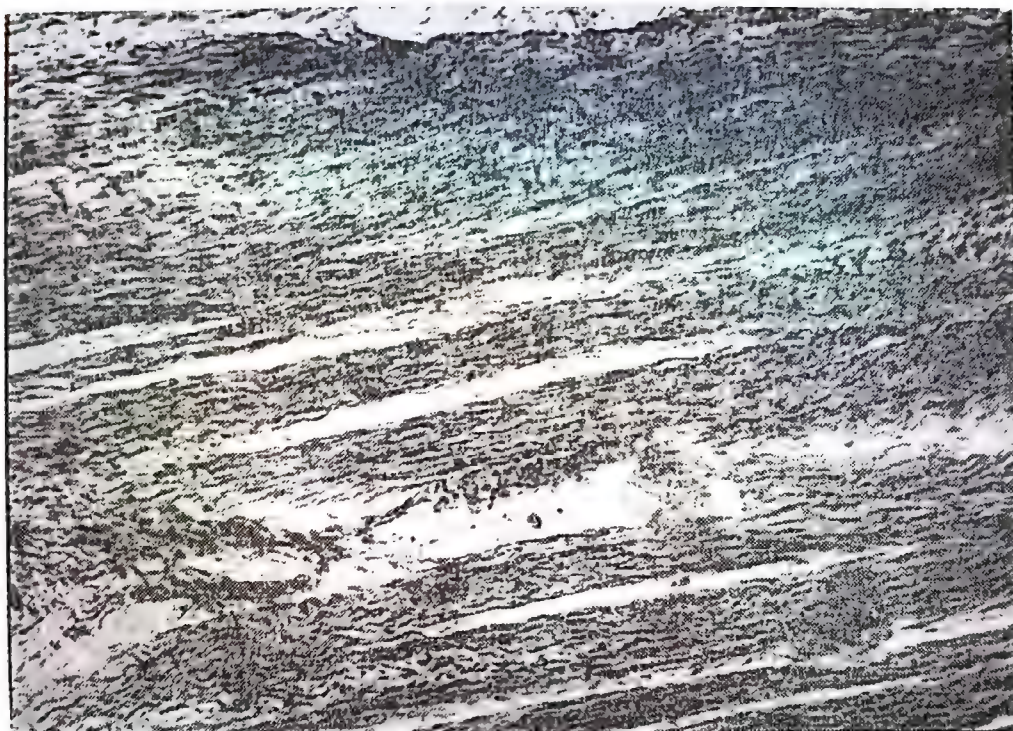


Fig. 237. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Van Gieson.
Explicația în text.

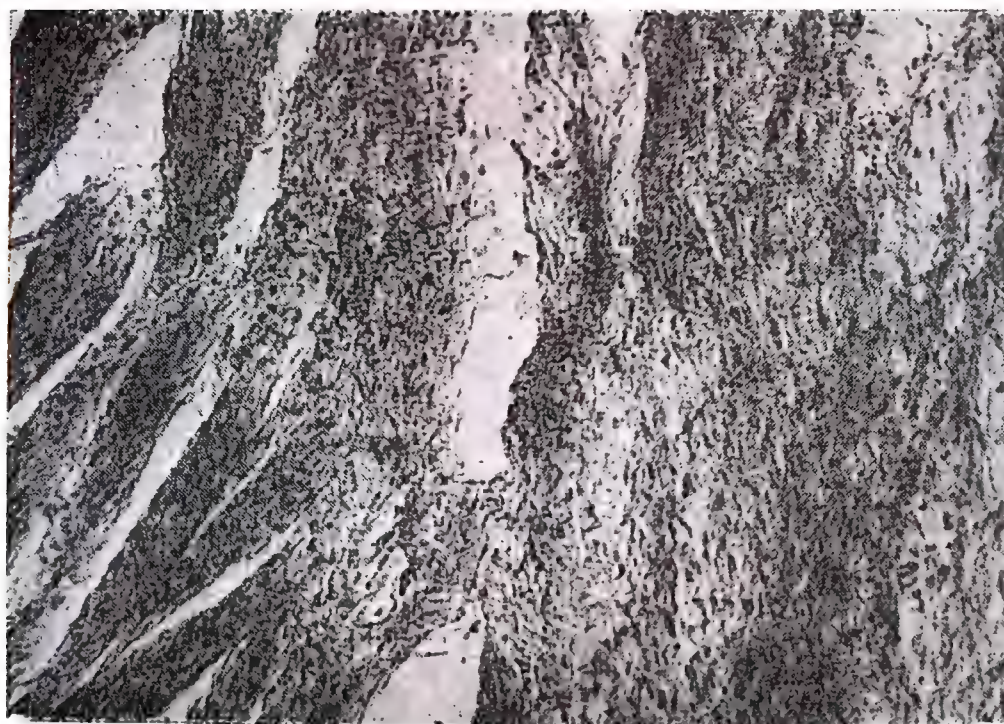


Fig. 238. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorația Van Gieson.
Explicația în text.

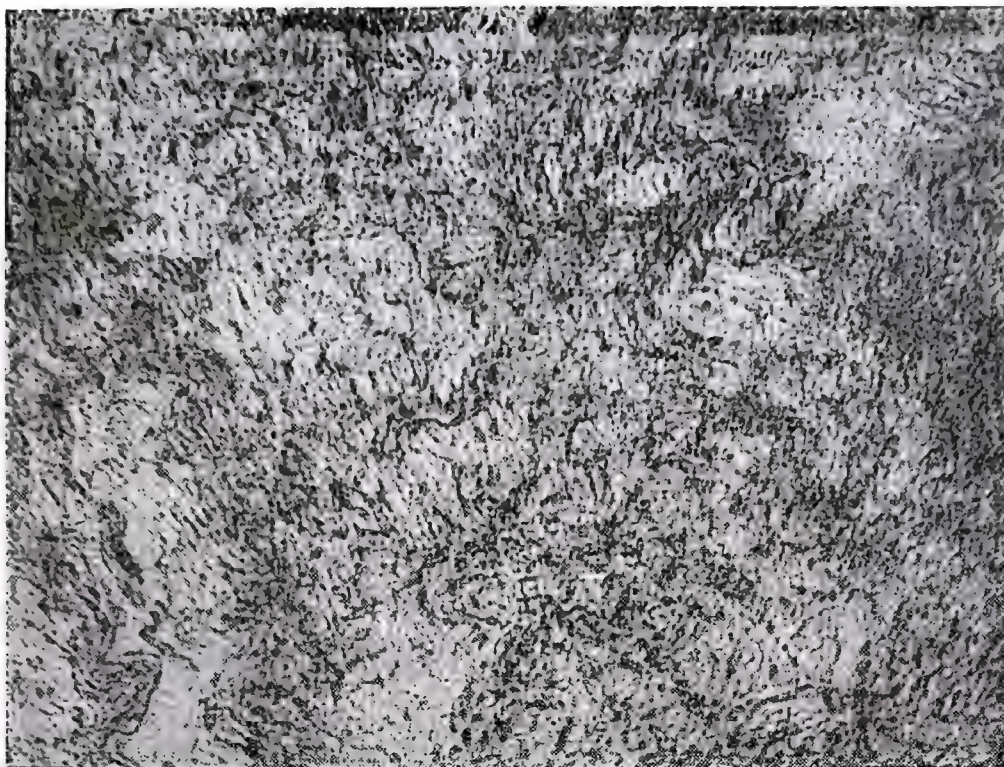


Fig. 239. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Van Gieson.
Explicația în text.

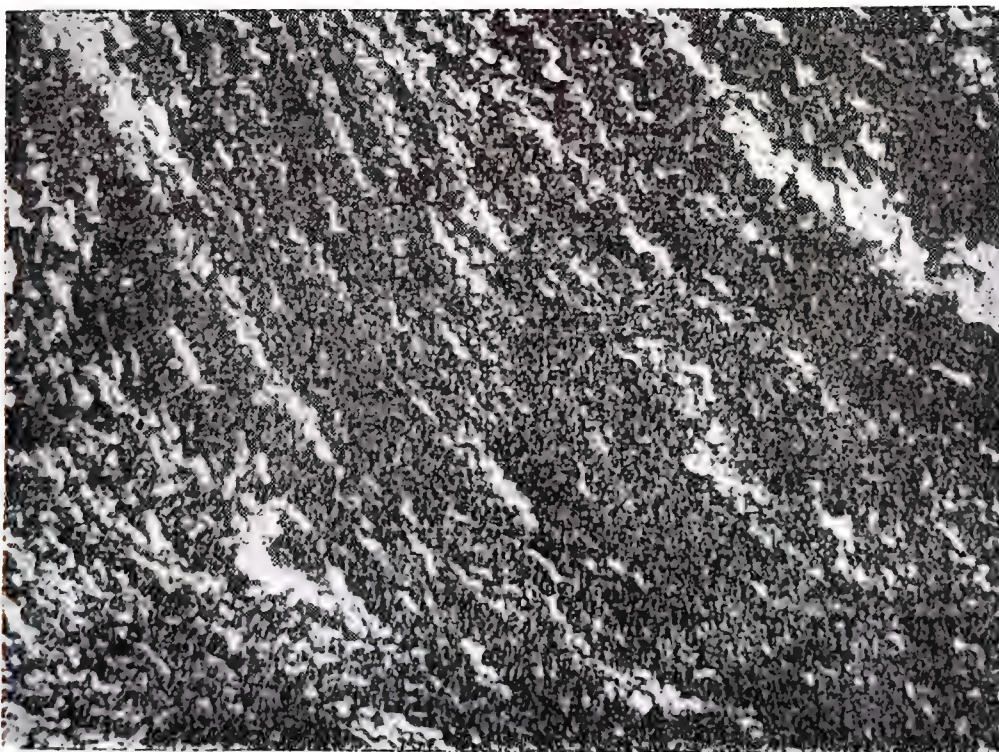


Fig. 240. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Gomori.
Explicația în text.

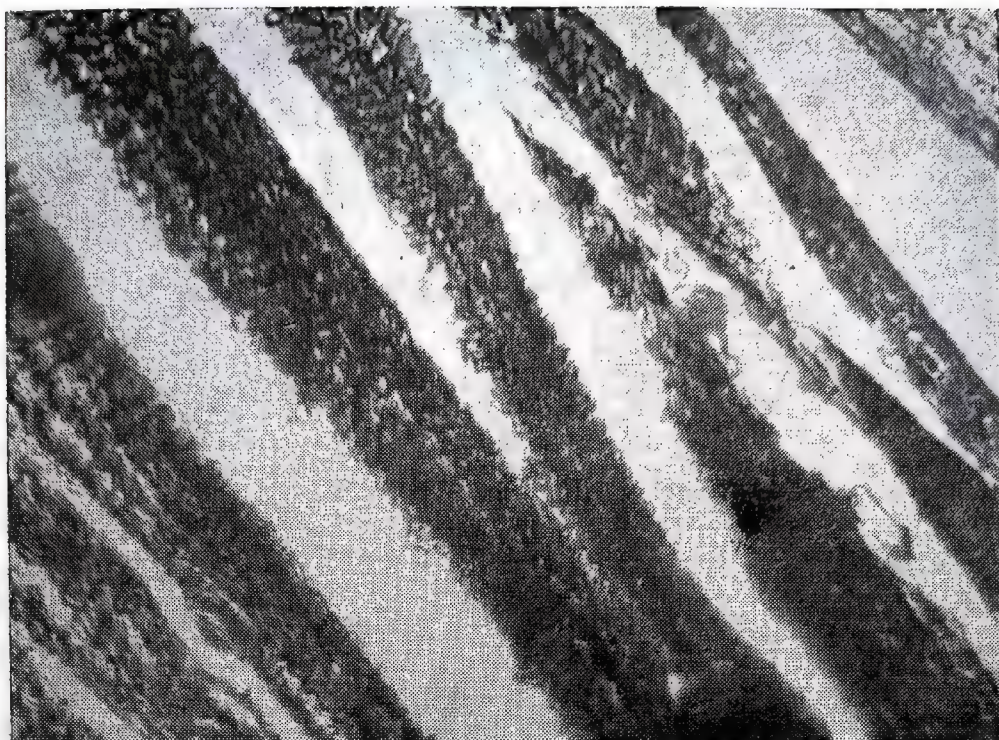


Fig. 241. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Gomori.
Explicația în text.

iar după o perioadă de un an, structurile reticulice să fie complet edificate funcțional.

Pe preparatele denervate rețeaua reticulică se reface extrem de greu. Chiar la 6 luni de la intervenție, se constată dezorganizarea sa spațial topografică (fig. 242), iar la interval de un an se mai disting însă pe alocuri zone de liză și fragmentare a fibrelor reticulice ce încă nu recunosc o orientare în sensul direcțiilor de tracțiune funcțională.

În ce privește dinamica morfobiologică a componentei mucopolizaharidice în decursul acestui proces de reorientare funcțională, remarcăm următoarele: dacă într-un prim timp, aproximativ la 2 săptămâni de la intervenție se constată atât pe preparatele recoltate din zona cu intervenția păstrată, cât și pe preparatele recoltate din zona denervată o diminuare cantitativă și o dezorganizare a distribuției spațial topografice a acestor componente, la intervale mai lungi după intervenție, în zona cu inervația păstrată are loc o distribuție omogenă și o refacere a elementelor mucopolizaharidice, în timp ce în zona denervată mucopolizaharidele rămân în continuare scăzute sub aspect cantitativ și dispuse total heterogen și dezorganizat. Astfel, la interval de 6 luni pe preparatele cu inervația păstrată se observă prezența mucopolizaharidelor dispuse la nivelul țesutului aponevrotic în mod uniform în direcția reorientării fibrilare (fig. 243). Pe preparatele denervate la interval de 6 luni, mucopolizaharidele apar diminuate cantitativ și dispuse sub forma unor insule neregulate de intensități variabile ce ne indică neuniformitatea distribuirii lor, corespunzător și dezorganizării fibrilare existente (fig. 244).

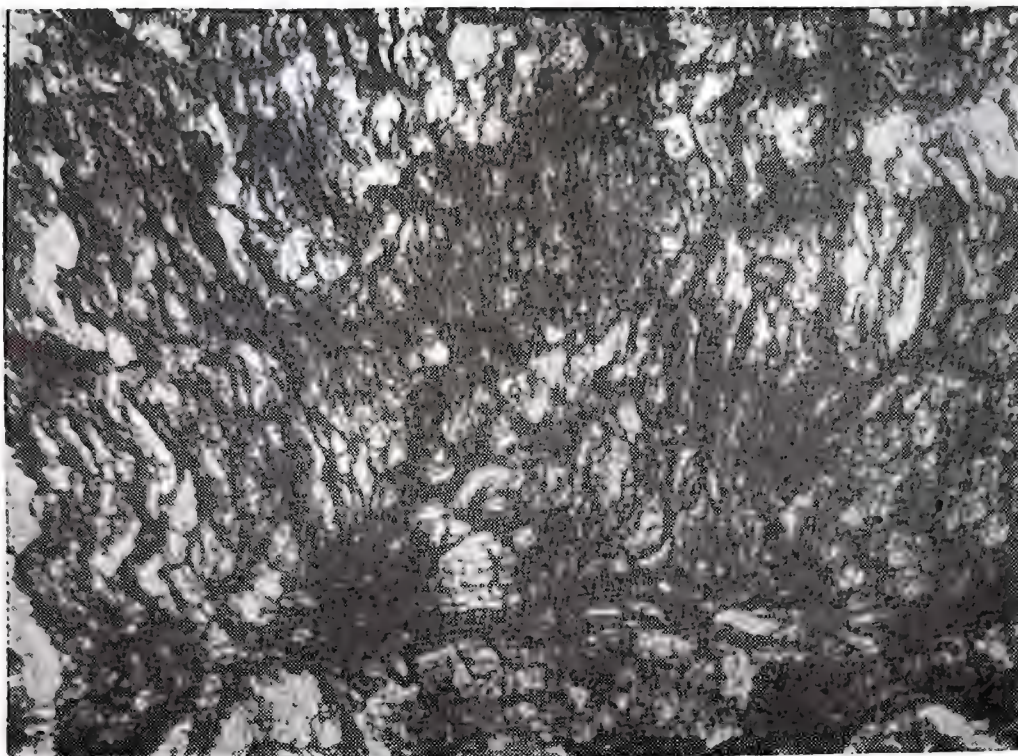


Fig. 242. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Gomori.
Explicație în text.

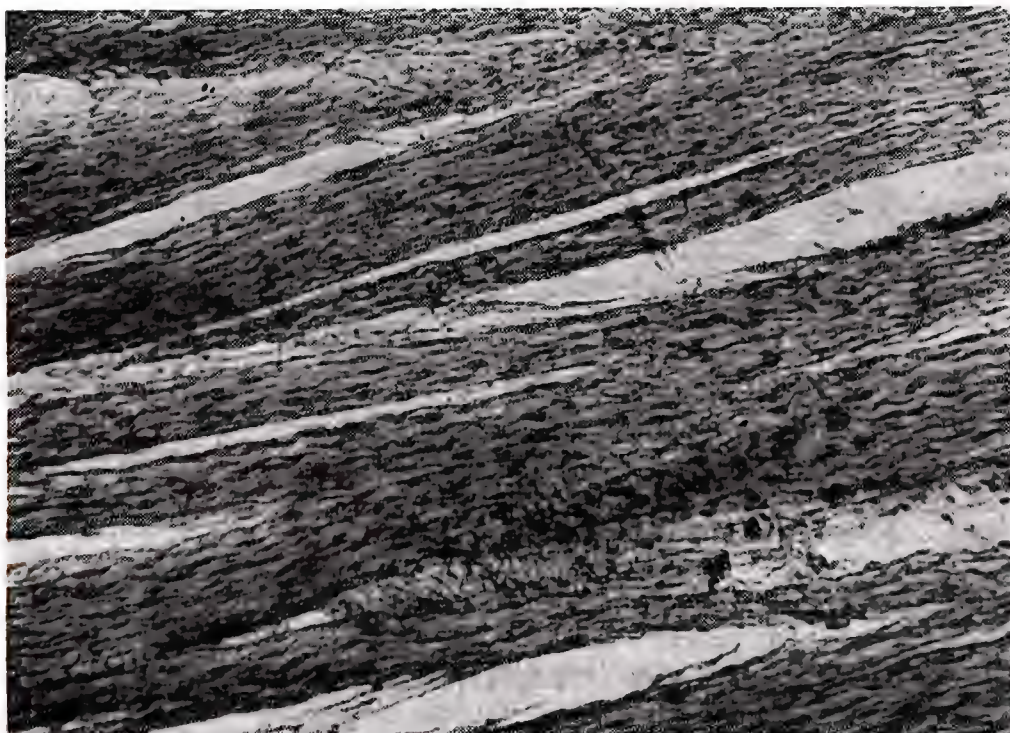


Fig. 243. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație PAS.
Explicația în text.

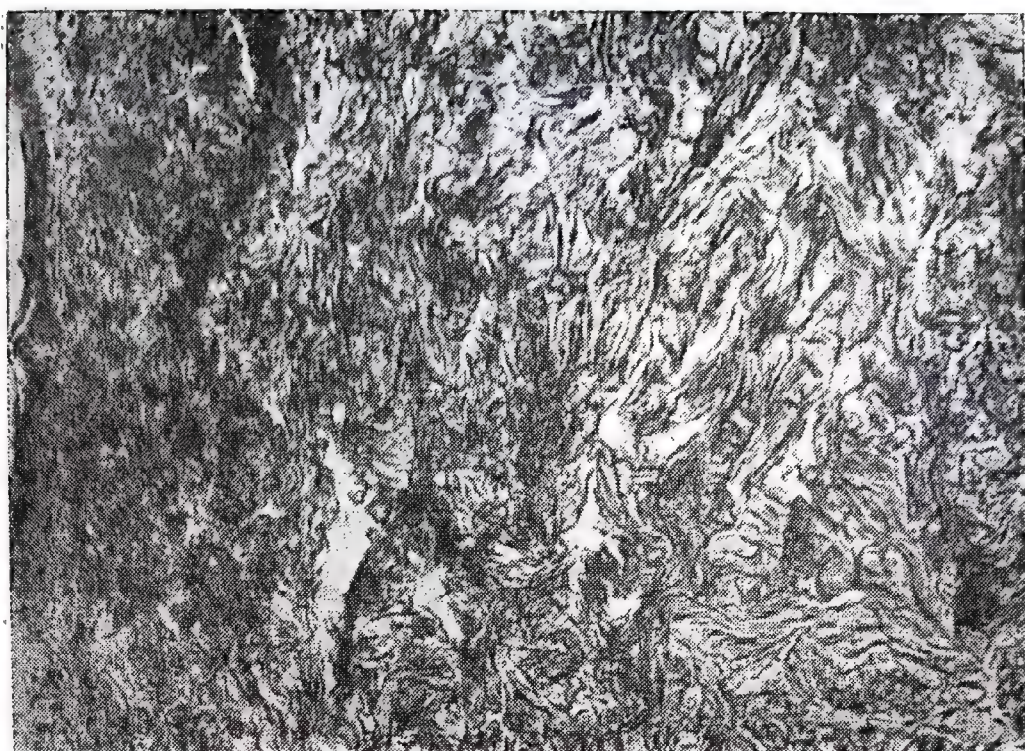


Fig. 244. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație PAS.
Explicația în text.

În ce privește corelația Ritter-Olleson, ce ne dă imaginea distribuției proportionale dintre mucopolizaharidele neutre și acide, putem menționa următoarele: pe preparatele cu inervația păstrată se observă spre exemplu, la 6 luni refacerea structurii mucopolizaharidice, iar predominanța este constituită din mucopolizaharidele acide (fig. 245). Pe preparatele denervate mucopolizaharidele apar sub formă de insule neregulate de intensități variabile, mucopolizaharidele acide fiind aproape absente iar locul lor fiind luat de cele neutre (fig. 246).

Pe preparatele recoltate la interval de un an se constată în mare, că atât la nivelul zonei denervate cât și a celei în care s-a păstrat inervația, mucopolizaharidele au o dispoziție cvasi omogenă, putându-se totuși deosebi că în zona denervată ele apar scăzute cantitativ.

Concluzionându-se asupra aspectelor microscopice trebuie relevat că se constată o diferență netă în modul reorientării funcționale a componentei fibrilare a țesutului conjunctiv, și în dinamica distribuției cantitative și calitative a mucopolizaharidelor, sub aspect comparativ în zona cu inervație păstrată față de zona denervată, în condițiile păstrării pediculului nervos, procesele morfofuncționale adaptative efectuându-se cu un grad sporit de eficiență.

Interpretând rezultatele obținute relevăm:

În privința datelor obținute, prin supunerea collagenului la acțiunea unor factori fizici (diatermie și ultrasunete), în condiții de relaxare și tensiune putem face următoarele considerente privitoare la însemnătatea acțiunii acestor agenți și explicarea fizico-chimică a aspectelor lezionale deosebite în cele două situații experimentale, interpretând

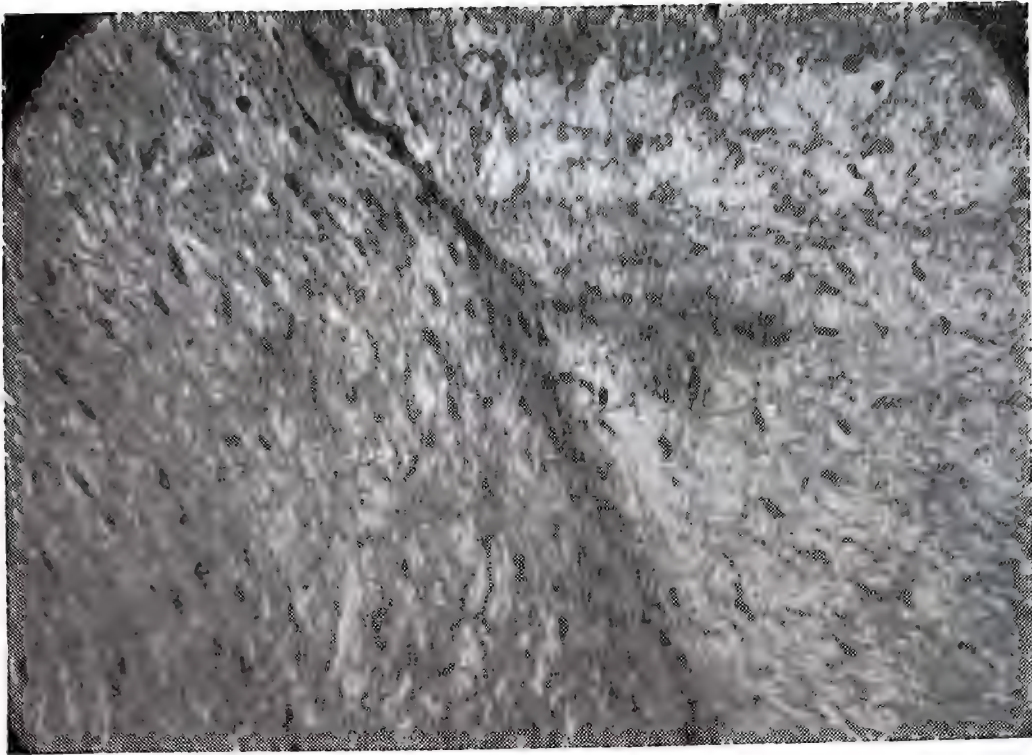


Fig. 245. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Ritter-Olesson. Explicația în text.

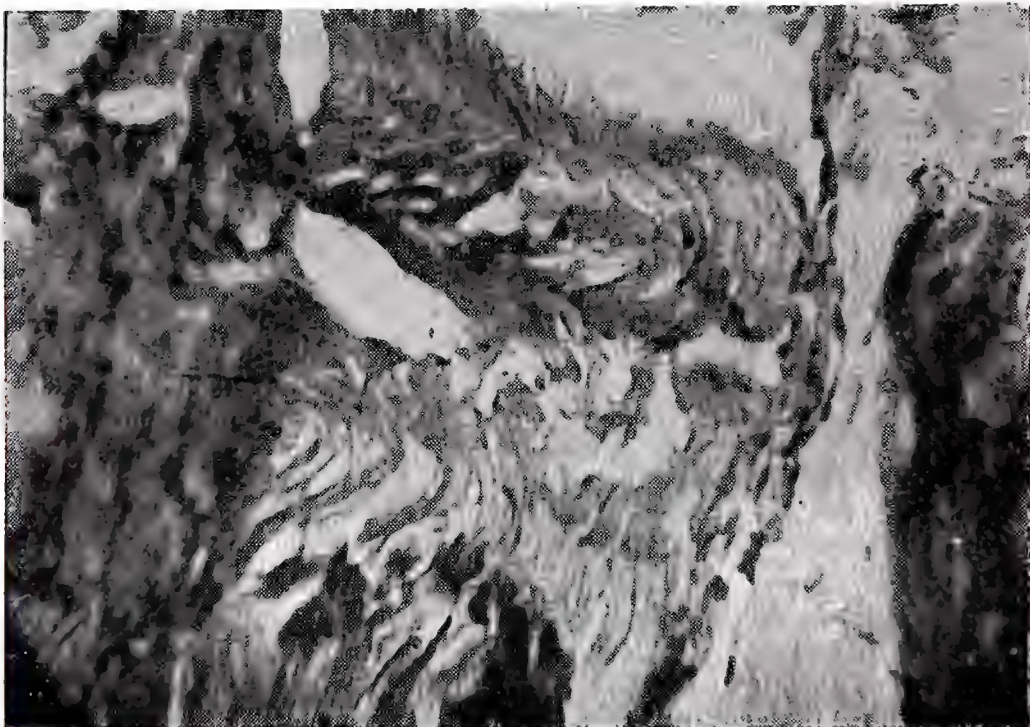


Fig. 246. — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10 \times 20. Colorație Ritter-Olesson. Explicația în text.

datele noastre în contextul general al cunoștințelor biofizico-chimice existente, referitoare la structura componentei fibrilare a țesutului colagen. Primele cercetări asupra comportamentului țesutului conjunctiv în condiții de tensiune și asupra rezistenței sale au fost efectuate în mod sistematic de către Habknes, Viidik și Rigby. Ei au efectuat determinări matematice exacte, asupra rezistenței conjunctivului de la nivelul cozii de șobolan. Alți autori, printre care Chvapil, au găsit o relație între rezistența la rupere exprimată în grame și diametrul tendonului, această relație prin intermediul unor formule matematice dându-ne posibilitatea a concluziona asupra felului legăturilor dintre fibrilele de colagen. Aceste date au fost corelate și cu imagini electronomicroscopice.

Elden a făcut cercetări în ceea ce privește elasticitatea tendoanelor cozii de șobolan, condiționate de vîrstă. Walker, constată că rezistența la rupere este mult mai mare în cazul tendoanelor uscate. Con tracția termică a colagenului este un fenomen care a fost studiat intens, de către Wchlisos (citată după 464), și apoi de Gustavson (170) care au atras atenția în mod repetat asupra legăturilor între temperatura de contracție și structura de rețea a colagenului, respectiv, îndeosebi în legătură cu conținutul de hidroxiprolină. Verzar, a descris că intensitatea și pragul de temperatură a contracției depind de vîrsta animalelor și că, cantitatea de hidroxiprolină eliminată în lichidul băii de mediu, în timpul procesului de contracție scade odată cu creșterea vîrstei. S-a încercat în acest fel o diferențiere a diverselor rețele structurale colagene. De asemenea s-au urmărit în afara contracției fibrei de colagen sub acțiunea factorului termic și contracția sub influența unor factori chimici ca spre exemplu a sărurilor neutre. S-a asociat acestui mod de realizare a contracției colagene acțiunea a diferiți factori printre care a hormonilor steroizi, constatîndu-se că aceștia accentuează fenomenul contractilității (Jackson, Rigby, Vogel, Trnavski). Hlavakova, realizînd contracția colagenului sub acțiunea ureei relevă că conținutul în hexozonină are pentru stabilitatea tendoanelor o importanță redusă. Nauch, arată că sub acțiunea tensiunii, structura ondulată a fibrei colagene ar dispărea. După Verzar, nu ar fi vorba de o structură ondulată ci de o structură helicoidală. Acești autori, evidențiază că forțe de tracțiune relativ reduse duc la dispariția structurii helicoidale. Aceste elemente privind modificarea structurii colagenului sub influența tracțiunii au fost aprofundate prin roentghenografie de către numeroși autori (Ramachandra N), Hantman, care arată că aceste schimbări sînt dependente și de vîrsta animalelor, cît și de diversele stări patologice ale conjunctivului. De asemenea studii asupra conjunctivului în stare de tensiune s-au efectuat vizînd tegumentul, aceasta legat de industria tăbăcăriei. În acest sens, s-au urmărit compoziția și formele de agregare ale colagenului, în condiții de tensiune (Kohn, Ramachandra N. Rich). În condiții experimentale a fost cercetată rezistența pielii de șobolan de către Fry.

Cercetarea însușirilor biologice și a reactivității colagenului a fost abordată la noi în țară de Rainer care arată că în condițiile de digestie naturală, țesutul conjunctiv în stare de tensiune prezintă o rezistență crescută, comparativ cu cel în condițiile de relaxare. Aceste cercetări au fost continuate de profesorul Riga și subsemnatul. Datele noastre

prezente privind diatermia și ultrasunetele se încadrează pe linia acestor cercetări.

Constatarea faptului că formațiunile colagene aflate în tensiune prezintă alterări structurale mult mai puțin marcate decât cele în stare de relaxare, ridică o serie de probleme atât de interes practic, cât și teoretic general. Sub aspect practic, utilizarea în terapeutică a acestor factori fizici (diatermie și ultrasunete), ce pot acționa asupra țesutului collagen, ridică o serie de probleme legate atât de momentul întrebuințării, funcție de faza evolutivă a bolii, cât și probleme în legătură cu dozarea respectivului agent terapeutic. Astfel datele noastre, privitoare la diatermie, ar sugera că acest factor utilizat larg sub diverse forme în terapia a diferite maladii și îndeosebi a unor forme a bolii reumatismale ar prezenta maximum de eficiență în etapele morbide în care aparatul musculo-ligamentar s-ar găsi în stare de contractură. În condițiile relaxării acestor formațiuni utilizarea acestor factori fizici trebuie făcută cu prudență având în vedere o dozare foarte strictă.

În privința rezistenței crescute a collagenului în stare de tensiune la acțiunea agenților sus-amintiți, acest fapt are de asemenea o deosebită însemnătate întrucât poate deschide un orizont în privința modului de acțiune a agenților considerați a avea un rol în patogenia collagenozelor. Astfel, cercetările lui Fry (citată după 464), a stabilit o scădere a rezistenței collagenului în tensiune în tegumentul de șobolan intoxicat cu beta-amino-propionitril.

Din punct de vedere teoretic, problema prezintă un interes deosebit sub aspectul găsirii unei explicații biochimice a acestui fenomen de rezistență crescută a collagenului în tensiune, explicație ce vine să inițieze conceptul de anatomie chimică (I. Th. Riga), absolut necesari în integrarea datelor macroscopice, microscopice și biochimice, fapt de o însemnătate esențială în elucidarea a o serie de necunoscute ale practicii și teoriei medicale.

Încă din 1945, Rainer, caută să explice rezistența mărită la acțiunea fierberii a collagenului în tensiune, prin faptul că întinderea maximală a lanțurilor polipeptidice micelare, ce formează protofibrilele colagene, modifică numai structura lor spațială păstrându-le compoziția, creând pe suprafața miceliilor (agregate macromoleculare), valențe secundare ce solidarizează astfel protofibrilele între ele, augmentându-le rezistența și păstrându-le integritatea prin puternice valențe principale intermoleculare.

Pearse, arată că substanța collagenă supusă acțiunii calorice în cazul nostru a diatermiei, își pierde proprietățile, ca în condițiile tratării ulterioare cu benzol, reacția cu totazoniu cuplat să fie împiedicată. Aceasta ar sugera, că grupările reactive de tirozină, triptofan și histidină, ar suferi anumite modificări ce l-ar împiedica să se combine cu benzolul, rămânând însă reactive pentru sărurile de diason. De asemenea autorul caută să dea o explicație biochimică dispariției birefringenței fibrelor de collagen, consecutiv supunerii la acțiunea unor temperaturi ridicate (70—90°) timp de 30 de minute.

Corelând datele obținute de noi, atât cu elementele din literatură mai sus citate privind structura chimică a collagenului în tensiune și a

rezistenței sale cât și cu elementele permanente în prima parte, referitoare la structura primară, secundară, terțiară și cuaternară a collagenului, considerăm că rezistenței mărite a collagenului în stare de tensiune îi putem conferi următoarea explicație biochimică. Se pare că structura hexagonoidă a lanțurilor polipeptidice a scleroproteinelor din collagenul relaxat, în condiții de tensiune ia un aspect dințat de linie frântă în zig-zag, dispoziție ce eliberează brațele laterale micelare ce se leagă esențial prin diferite funcții — punți aminice între grupe NH și CO, apoi între grupele HCR și RCH, variate punți salin, esterice, eterice, bisulfidice, emidice sau prin forțe Van der Waals, augmentând astfel, considerabil rezistența fasciculelor colagene. Astfel, lanțurile polipeptidice izolate se leagă într-o adevărată construcție reticulară, fără modificarea compoziției chimice, ci numai a structurii stereochemice reversibile din dispoziția în zig-zag în rețea spațială în structură hexagonoidă, ușor atacabilă de diferiți agenți fizici și chimici. De asemenea în conferirea unei rezistențe crescute în condițiile tensiunii, un rol de seamă socotim a avea și structura cuaternară, care prin deplasare dă posibilitate unei atracții electrostatice crescute, între diferitele lanțuri de tropocolagen.

Referitor la păstrarea în condiții mai bune a componentei fibrilare elastice în raport cu cea collagenă, considerăm că acest fapt se datorește învelișului mucoproteic exterior al fibrei elastice, element care îi conferă o stabilitate sporită.

În privința păstrării structurii mucopolizaharidelor interfibrilare evidențiate pe preparatele noastre, considerăm că ar putea fi corelată cu eliberarea prin deplisarea scleroproteinelor colagene a o serie de valențe laterale care punându-se în legătură cu mucopolizaharidele le-ar conferi o rezistență sporită. Totodată credem că se poate considera că mucopolizaharidele interfibrilare integre, ar conferi o oarecare protecție scleroproteinelor fibrilare. Extrapolând in vivo, socotim că menținerea nealterată a structurii mucopolizaharidelor are o însemnătate deosebită dat fiind procesele metabolice de importanță vitală în troficitatea țesuturilor, procese în care acești compuși sînt incriminați.

Referitor la acțiunea diatermiei, asupra collagenului din tendoane și aponevroză, considerînd corelația cu datele din literatură, în sensul că prelucrarea termică produce o deshidratare brutală ce transformă țesutul respectiv scurtîndu-l cu cel puțin 1/3, din lungime, totodată avînd loc un proces de depolimerizare ce determină deplisarea lanțurilor de polipeptide prin multiplicarea legăturilor CO-NN, fără a modifica compoziția chimică a catenei, după părerea noastră socotim că în finalul acestei acțiuni se realizează un lanț scleroproteic cu dispoziție helicoidală.

În această ordine de idei, menționăm cercetările lui Vollmert care dă o serie de modele experimentale aplicabile materialului plastic fibrilar, constituit din macromolecule de sinteză catenare, similare celor organice fibrilare, stabilite pe baza incidentelor razelor X ce sînt comparabile cu schemele noastre.

Referitor la influența factorului nervos, asupra remanierilor funcționale elastico-colagene, remarcăm următoarele :

Datele din literatură privind remanierile țesutului conjunctiv aponevrotic în urma a diferite traumatisme indică o elocventă demonstrare

a principiului structurilor funcționale enunțat de Roux și dezvoltat de alți cercetători printre care cităm pe Benighoff și Rouvière. La noi în țară, lucrările profesorului Rainer, continuate de elevii săi și colaboratorii acestora, privitoare la adaptările funcționale ale țesutului aponevrotic dovedesc justetea și însemnătatea aceluiași principii adaptativ-funcționale, după care se dirijează bio- și antropomorfozele (Riga I. Th.). În cadrul acestui context de adaptare funcțională a colagenului, rolul factorului nervos asupra remanierilor componente fibrilare a țesutului conjunctiv, a corelațiilor ce se stabilesc între elementele elastice și colagene, nu a fost elucidat pe deplin, lucrările din literatură vizînd mai ales modul în care sistemul nervos intervine asupra componente celulare a țesutului colagen (Asboe — Hansen, Vidik). Astfel, în ultimul timp studiindu-se acțiunea mediatorilor chimici eliberați la nivelul terminațiilor nervoase — respectiv adrenalina și acetilcolina — s-a constatat că aceștia au o acțiune directă asupra mastocitelor, producînd corolar o defrenare a hialuronidazei cu acțiune binecunoscută asupra țesutului conjunctiv. În feiul acesta pe cale indirectă sistemul nervos și-ar exercita acțiunea la nivelul țesutului colagen, fapt de importanță deosebită în patologia colagenozelor.

Rezultatele obținute de către noi, pe modelul experimental descris, privitoare la rolul sistemului nervos asupra componente fibrilare a țesutului conjunctiv și în parte a substanței fundamentale, atestă influența deosebită a denervării asupra remanierii structurilor elastico-colagene. Afectarea mai intensă, și scăderea marcată cantitativ a fibrelor de reticulină în zona denervată pare a fundamenta pe de o parte acțiunea trofică a sistemului nervos exercitată asupra fibrelor reticulice, iar pe de altă parte, rolul reticulinei în remanierile colagenului. În acest sens, datele noastre se apropie de cele ale lui Smirnova-Zamcova care descrie la nivelul țesutului colagen existența unei substanțe fundamentale argirofile, extrem de plastică, substanță ce în urma acțiunii unor mediator chimici eliberați de sistemul nervos poate suferi procese de polimerizare, consecutiv generînd un număr crescut de fibre colagene, sau procese de depolimerizare ce duc la lichefierea ei și distrucția fibrelor colagene. Cercetările noastre, indică faptul că fibra reticulică argirofilă ce are un bogat conținut de cisteină, este cea mai susceptibilă la acțiunea factorului nervos.

În ce privește afectarea mai puțin marcată a fibrelor elastice și influența minimală a factorului nervos asupra lor, am putea-o eventual corela cu existența stratului extern mucoproteic, considerat astăzi drept elementul stabilizator și protector, față de acțiunea diferiților factori fizici, chimici și enzimatici ce nu pot ajunge cu ușurință în contact direct cu proteinele colagene situate în interiorul fibrei.

Referitor la datele furnizate de reacția histochimică Ritter — Olleson, care indică o distrucție marcată a mucopolizaharidelor acide, comparativ cu mucopolizaharidele neutre, putem menționa următoarele: este cunoscut că lanțul biosintezei mucopolizaharidelor acide constituite în mare din hexozamine și acid uronic, este complex cuprinzînd procese succesive de fosforilare, aminare, acetilare, fiind dovedit prin procedee biochimice că diferitele legături chimice stabilite sînt suficient de susceptibile la acțiunea diferiților factori chimico-enzimatici. Com-

parativ cu aceasta mucopolizaharidele neutre, impropriu denumite astfel, deoarece conțin acid salic, pe de o parte prezintă legături mult mai stabile intramoleculare, iar pe de altă parte sînt foarte puternic legate de proteine. În acest sens, pare a se putea schița o explicație a aspectelor microscopice decelate de noi.

Procesul de adaptare funcțională a țesutului collagen apare ca un foarte complex lanț de transformări biochimice, în care mucopolizaharidele (îndeosebi cele acide) și proteinele collagenice au un rol foarte important, suferind în mod proeminent influența trofică a sistemului nervos. De asemenea evidențiem complexitatea corelațiilor sub aspect histopatologic stabilite între componenta elastică și colagenă pe de o parte și între acestea și elementele mucopolizaharidice și reticuline pe de altă parte.

Interpretînd datele cercetate în ansamblu, putem considera că numai corelarea modificărilor morfologice cu datele histochemice pot evidenția interrelațiile complexe ce se stabilesc în cursul proceselor adaptative. Este incontestabil că dinamica morfobiologică a componentelor mucopolizaharidice reprezintă o condiționalitate esențială pentru remanierele componentei fibrilare.

Avînd în vedere atît datele furnizate de cercetarea influenței factorului nervos, asupra remaniierilor funcționale ale conjunctivului cît și datele privind reactivitatea țesutului conjunctiv, relaxat și în tensiune, supus acțiunii factorilor fizici (diatermie și ultrasunete) trebuie să subliniez că produsele structurale ale vieții, nu pot fi reduse la construcțiile fizico-chimice pe care le implică, așa cum fac mecaniciștii, care dizolvă fiziologia în fizicochimism. Numai avînd în vedere acest fapt, esențial, anatomia chimică va putea fi dezvoltată explicînd în acest mod bio- și antropomorfozele precum și evoluția și reactivitatea lor adaptativă. În acest sens privesc structurile fibrilare ale țesutului conjunctiv (colagenice, elastice și reticuline) au un metabolism propriu deși redus (braditrofi), cu respirație proprie și în raport cu starea de repaus sau solicitare mecanică la care sînt supuse se află permanent sub controlul elementelor celulare care prin activitatea enzimatică remaniază și întrețin continuu construcția fibrilară.

În acest context explicația biofizico-chimică a modificărilor structurale ale componentei fibrilare a țesutului collagen, evidențiată de noi, deși își are valoarea sa, nu poate reprezenta unica cheie de rezolvare a problemelor cercetate. Influența factorului nervos, apare de importanță deosebită, atestînd complexitatea fenomenelor de remaniere funcțională a conjunctivului.

Din materialul experimental și de observație prezentat rezultă că în stare de tensiune componenta fibrilară a țesutului conjunctiv pusă în stare de tensiune rezistă mai bine la acțiunea factorilor fizici decît dacă se află în stare de relaxare; elasticul este mai rezistent decît collagenul; același comportament îl prezintă și mucopolizaharidele extrafibrilare neutre și acide.

Această rezistență crescută în stare de tensiune se explică prin modificările biofizico-chimice ale structurii primare, secundare, terțiare și cuaternare a componentei fibrilare a țesutului conjunctiv.

Faptul are însemnătate în clinică pentru asigurarea unei baze științifice judicioase în alegerea dozei și momentului optim de aplicare a unor agenți fizici în terapia diferitelor afecțiuni, îndeosebi a celor cu interesare musculo-ligamentară. Rezultate optime se pare că se pot obține prin inițierea tratamentului în fazele de contractură ale aparatului musculo-ligamentar. De asemenea tot pe baza acestor constatări rezultă rolul deosebit de important al exercițiilor fizice care prin punerea în tensiune a conjunctivului duc la ameliorarea calităților biofizico-chimice ale acestuia și contribuie la determinarea formării unor mecanostructuri organice.

Factorul nervos intervine și el activ prin mecanisme complexe în orientarea fibrilară fapt ce impune sub raport aplicativ, păstrarea pediculului nervos al aponevrozelor secționate în vederea obținerii cicatrizării funcționale cât mai rapide.

VII

ENTITĂȚI NOZOLOGICE LA OM

DERMATOMIOZITA — POLIMIOZITA

Wagner în 1887 a publicat prima descriere a unei afecțiuni sub denumirea de polimiozită, cu evoluție fatală. Unverricht a descris succesiv în 1887 și 1891 cazuri similare, preconizând denumirea de dermatomiozită acută, pentru a sublinia participarea cutanată în tabloul morbid.

Petges și Cléjat în 1906 au identificat forma cronică a bolii, cu semne apropiate de sclerodermie, dar cu aspect de piele pestriță, motiv pentru care au preconizat denumirea de poikilodermatomiozită.

Guy în 1939 a recunoscut unitatea formelor acute și cronice, punct de vedere azi unanim acceptat. Sterz și Kenkeleit în 1916 au semnalat pentru prima dată coexistența polimiozitei ca un proces visceral malign, fapt de atunci confirmat pe foarte numeroase cazuri. Individualitatea dermatomiozitei (Dm) în cadrul bolilor de collagen a fost mult disputată. Discuția a fost deschisă de Pfeiffer în 1896, fiind de părere că Dm nu e o miopatie primară ci o modalitate morbidă în cadrul bolilor țesutului conjunctiv.

Cadrul nozologic: Dm se definește ca o maladie cu o evoluție variabilă, acută sau cronică, de cauză încă necunoscută, caracterizată printr-un debut progresiv cu prodrom nespecific de obicei febril, urmat de edeme, eritem cutanat și semnele unei miopatii de tip inflamator. Termenele de Dm și polimiozită se referă la același tablou clinic și paraclinic, subliniindu-se doar participarea cutanată sau absența ei. Între aceste două forme, Pearson a subliniat și unele diferențe privind evoluția, în sensul că Dm ar avea un debut mai acut, o evoluție mai rapidă, o frecvență mai mare la copii și coincidență mai mare cu un neoplasm, decât polimiozita. Denumirea de neuromiozită a fost preconizată în 1893 de Senator pentru cazurile care prezentau asocierea unei

simptomatologii musculare și nervoase fapt confirmat mai recent de Coërs și Wolf, care au demonstrat cu ajutorul unor colorații vitale, degenerarea fibrelor axonice terminale. Lapovsky a subliniat existența unor modificări clinice ale nervilor periferici.

Dm este una din bolile de collagen difuze mai dificil de recunoscut, în care greșelile de diagnostic sînt mai frecvente, datorită debutului deseori insidios, cu o slăbire musculară progresivă. Numai circa un sfert din bolnavi prezintă un debut bine precizabil, cu o stare febrilă sau subfebrilă, cu edem periorbital și eventual facial. Evoluția bolii poate fi întreruptă de remisiuni spontane, excepție făcînd doar cazurile paraneoplazice.

Forme clinice. Clasificarea lui Pascher și Angelescu adoptată și de noi distinge :

1. Dm primară sau idiopatică, care cuprinde o formă *acută, subacută și cronică*, ultima deseori interpretată ca sclerodermatomiozită sau polikilodermatomiozită.

2. Dm combinată cu alte conjunctivoze difuze ca lupusul eritematos diseminat (sistemic), sclerodermia sistemică, periarterita nodoasă și poliartrita reumatoidă.

3. Dm asociată unui proces neoplazic.

Dm din copilărie, de obicei, nu apare asociată cu alte collagenoze difuze, în schimb la adulți există numeroase semne de intricare. Adams, Denny-Brown și Pearson disting pe de o parte polimiozita, Dm și neuromiozita cu un grup separat, iar de altă parte polimiozita nodulară, asociată cu poliartrita reumatoidă, reumatismul poliarticular acut, sclerodermia și l.e.d. Modificările musculare din prima grupă ar fi cu predominanță parenchimatose, iar în collagenozele intricate din grupa a doua ar fi interstițiale. Asocierea cu procesele neoplazice sînt cu mult mai frecvente în Dm decît în formele intricate.

Etiologia și patogenезa sînt obscure. S-au incriminat: infecția streptococică, tulburările endocrine, carența de vitamina E sau reacțiile alergice, mai ales la medicamente (Hyman, Fallet și Pfenninger, Beickert și Kühne).

O'Leary și Waisman pe baza debutului și evoluției, opiniau în 1940 că Dm este de natură infecțioasă, cu simptome care imită gripa sau faringita. Degos a descris un caz de Dm succedînd scarlatinei, dar Wedgewood și colab. au găsit la bolnavii lor un titru ASLO normal, iar terapia cu penicilină nu s-a dovedit eficientă. Kagen și colab. au găsit reacții pozitive pentru toxoplasmoză, iar Năstase, Costea și Dobrescu au evidențiat virusul Cocksackie. Chou a descris agregate de filamente cu structuri tubulare și striatii transversale în celulele endoteliale din capilarele musculare evidențiable la microscopia electronică, asemănătoare cu forma incompletă a mixovirusului. De remarcat că incluziuni de particule submicroscopice au fost găsite în endoteliul capilar și la bolnavi de l.e.d. și sclerodermia progresivă (Talbott).

Ipoteza unei tulburări de natură imună a fost ridicată de Kampmeir datorită asocierii Dm cu alte collagenoze difuze, în care alterările de tip autoagresiv au fost net evidențiate. În acest sens se presupune, că un rol primordial ar reveni anomaliilor genetice. Asocierea Dm cu

un proces malign visceral, sugerează de asemenea un proces autoimun. Grace și Dao, Dawkins și colab. au demonstrat mitotoxicitatea limfocitelor proprii. Nishikai a evidențiat anticorpi antimioglobină. Banker și Victor examinând sistematic angiopatia din Dm la copii, au observat că modificările precoce constau în infiltratele celulare din adventiție și medie, cu hiperplazia intimei și cu tromboze frecvente, asemănătoare unei angiopatii sistemice autoimune. Whitaker și Engel au descris depozite de IgG, IgM și de complement în jurul vaselor.

Incidența Dm este dificil de apreciat. Rose și colab. calculând incidența cazurilor noi din partea septentrională a Mării Britanii, o apreciază la 1 caz față de 280 000 locuitori. Se subliniază creșterea anuală a numărului de cazuri, fapt interpretabil însă și prin posibilitățile tot mai perfecționate de diagnostic.

În raport cu I.e.d., frecvența Dm este de trei ori mai redusă.

Afecțiunea nu are o anumită distribuție geografică, cazuri de Dm au fost observate în toate continentele (Pascher).

Vîrsta debutului variază între limite foarte largi, totuși se remarcă raritatea cazurilor cu debut în copilărie, mai frecvent în adolescență și obișnuit între 30—50 de ani. Există o preponderență a sexului feminin de 2:1 față de cel masculin. Cu totul excepțional au fost descrise și cazuri familiale: femei gemene observate de Christianson și colab. cît și de Wedgewood și colab. Ele atrag atenția asupra factorului genetic.

Coexistența unui proces neoplazic este cu totul excepțională în copilărie (un singur caz de adenom hipofizar cromofob observat de Sunde), și este rară sub vîrsta de 40 de ani. Peste decada a treia, circa un sfert din bolnavii cu Dm pot fi suspecționați de forma paraneoplazică. După Schuermann frecvența proceselor maligne depășește în asocieră cu Dm de 5 ori morbiditatea generală de neoplazii. După Dhy peste vîrsta de 50 de ani, neoplasmul e detectabil la 70% din bărbați și 25% dintre femei. În ordinea frecvenței, se situează cancerul gastric, urmat de cel pulmonar; ovarian, intestinal și rectal, apoi neoplasmul de sin, și cel biliar (Nicolau — Băluș). Mai rar au fost observate: limfoamele, leucemiile, sarcoamele, tumorile de laringe, parotidă, prostată, ficat, mielomul sau melanomul (Amoretti).

Simptomatologia este variată și frecvent atipică, fapt ce ridică dificultăți de diagnostic. În cazurile „clasice” combinarea unui edem preponderent la față și membrele superioare însoțind un eritem cu o nuanță violacee, asociate cu scăderea manifestă a forței musculare și atingerea preponderentă a grupurilor centurii musculare scapulare și pelvine, alcătuiesc semnele majore ale bolii. Musculatura poate fi afectată numai focal, interesînd grupuri reduse, sau poate cuprinde toată musculatura atît cea scheletică precum și cea miocardică și digestivă.

Debutul bolii poate avea o alură acută, imitînd o boală infecțioasă bacteriană sau virală (faringită, amigdalită, otită, rujeolă, gripă), sau poate îmbrăca aspectul unei reacții alergice față de unele medicamente (sulfamide, antibiotice). Febra, de obicei, este moderată, cu o evoluție intermitentă sau remitentă, fiind însoțită de oboseală generală și slăbirea progresivă a forței musculare, slăbire în greutate cu anorexie. Fenomenele inflamatorii articulare sînt inconstante, dar pot fi prezente. Dure-

rile musculare spontane sau provocate de mișcări sau de o palpăre sînt constant prezente.

Semnele cutanate pot constitui modalitatea de debut a bolii, dar pot să apară și în urma celor musculare, fără a fi proporționale cu miopatia. Pearson apreciază că numai 40% din cazuri prezintă simptome cutanate tipice, iar în 25% ele pot lipsi. Prezența pruritului poate semnala un proces malign. Parestezii au fost descrise la circa 20% din bolnavi (O'Leary și Waisman). Modificările apar, de obicei, la nivelul feței cu un edem și un eritem roșu-violaceu, situat la pleoape și orbite, trecător sau persistent. Modificările se pot extinde și în regiunile vecine: întreaga față, gîtul, chiar toracele superior sau pe extremități. În rare cazuri, gîtul, chiar toracele superior sau pe extremități. În rare cazuri, prin localizarea eritemului pe părțile de piele descoperite, erupția poate îmbrăca un aspect de fotodermatoză, de care însă se poate deosebi prin lipsa afectării pielii nasului și a regiunii peribucale. Edemul, însoțit sau nu de eritem, se poate extinde la mîini și la picioare. Prezența unor placcarde violacee neprecis delimitate pe coate, genunchi, tendonul lui Achile cît și pe proeminențele dorsale ale articulațiilor degetelor, se consideră drept semn distinctiv. Se mai poate observa un eritem purpuric și teleangiectazic al pulpei degetelor și al zonelor periungchiale, dar acestea din urmă pot apărea și în lupusul eritematos.

După un timp variabil, placcardele devin teleangiectazice cu mici zone de atrofie alternată de pete hipo- sau hiperpigmentate realizînd așa-numitul aspect polikilodermic. În cazuri excepționale erupția poate să se complice cu vezicule, bule, poate realiza un aspect eritrodermic, psoriaziform sau de tipul eritemului polimorf, al urticariei, ori în formele foarte grave să devină purpurică. În unele cazuri, există semnele unei fotosensibilizări (Everett și Curtis; Wedgewood și colab.) ori de debut după o expunere la soare (Grace și Dac).

Acrocianoza și fenomenul Raynaud pot fi prezente în 1/5 din cazuri.

În faza avansată, pe lîngă aspectul poikilodermic descris, se pot observa și zone de edem indurativ persistente sau placcarde hiperpigmentate.

Au fost descrise și cazuri de calcifieri subcutanate evidente pe radiografii la nivelul fasciilor sau tendoanelor și mușchilor, cu localizare preferențială la coapse, fose, brațe, trunchi, degete, dar nu la față sau gît. În jurul acestor mase de consistență dură pot apărea ulcere torpide din care se elimină un fluid calcaros radioopac. Se poate observa concomitent și o osteoporoză difuză sau localizată.

La copii poate apărea o alopecie care e mult mai rar observată la adulți.

Mucoasele sînt inconstant afectate, prezentînd plăci congestive, edem sau o atrofie parcellară sau difuză, eroziuni pe limbă sau obraji dar s-au semnalat și plăci leucoplazice.

Musculatura prezintă ca modificare distinctă o slăbire progresivă a forței cu o dispoziție simetrică și progresivă, dureri musculare spontane, la contracții sau la apăsare. Afectarea musculară constituie în cele mai multe cazuri simptomul major. Caracteristică e atingerea grupurilor centurii scapulare și pelvine a brațelor și coapselor, la care deseori se

adaugă o disfagie și disfonie. Pearson enumeră următoarea frecvență a atingerii musculare: mușchii centurii pelvine în 90%, ai centurii scapulare în 80%, flexorii gâtului în 60%, mușchii deglutiției în 60%, cei distali ai extremităților în 40% și ai feței în 10%. Afectarea poate interesa și mușchii respiratori (diafragma și intercostalii), mușchii laringieni, oculomotori, sfincterieni și mai ales miocardul. Slăbirea forței lor contractile poate să prezinte o alură rapidă evolutivă sau lentă.

În faza activă de boală, pacientul semnalează dureri ce se accentuează la mișcare sau palpare. Se pot percepe uneori și noduli musculari dureroși. Slăbirea este manifestă pentru unele mișcări ca pieptănatul, urcarea pe trepte, sculatul din pat sau de pe scaun.

În faza avansată a maladiei apare o fibroză musculară cu mică atrofie datorită înlocuirii parenchimului cu un conjunctiv necontractil, care duce la o invaliditate totală sau parțială cu contracturi, seminachiloze, paralizii și areflexie.

Artralgiile sînt frecvent observate, mai ales în faza acută a bolii, dar numai în puține cazuri (circa în 10%) apar semne obiective de suferință articulară. În caz că afectarea articulară devine manifestă, este dificil de diagnostică față de poliartrita reumatoidă cu miopatie (Mills).

Afectarea viscerală este mai rar observată în forma „idiopatică” și mai frecventă în cele intricate cu alte colagenoze. Afectarea renală în contrast cu l.e.d. este excepțională. În caz de neoplazie, suferința organului sau sistemului afectat devine după un timp predominantă. Cel mai frecvent afectate organe interne sînt:

Inima, care prezintă o tahicardie ce trădează atingerea miocardică (prezentă în 1/4 din cazuri) cu o mărire globală a cordului, în rare cazuri însoțită de un revărsat pericardic. Modificările ECG sînt nespecifice, de tipul suferinței miocardice. Leziunile microscopice ale miocardului corespund cu cele de la nivelul musculaturii scheletice: edem interstițial și inflamație focală cu degenerescență mucoidă, cu tumefierea miofibrilelor și picnoza nucleilor.

Vasele periferice pot prezenta spasme de tip Raynaud, dar înconstant și mult mai puțin semnificativ decît în sclerodermia progresivă.

Tractul digestiv prezintă semne de disfagie produsă de atingerea musculaturii faringiene și esofagiene, fenomen comun cu cel din sclerodermia progresivă. S-au observat cazuri cu ulceratii pe esofag, duoden sau intestine, produse de microinfarcte vasculare, apărute independent de tratamentul cu cortisonice. Perforarea lor duce la deznodămîntul fatal. Rareori se observă malabsorbție și un peristaltism dezordonat.

Ficatul poate fi ușor mărit, splenomegalia e mult mai rară.

Ganglionii limfatici pot fi măriți în circa 10% din cazuri.

Ochii pot prezenta o conjunctivită nespecifică, irită și mai ales o ptoză palpebrală care împreună cu edemul palpebral dau înfățișarea caracteristică de față „plînsă”. Se mai poate constata paralizia mușchilor oculomotori cu strabism. S-a mai descris posibilitatea unei exoftalmii. Retina poate prezenta focare de hemoragii și exsudate „în flocoane de vată” asemănătoare cu cele din l.e.d., și focare de degenerescență hialină sau lipidică a stratului plexiform extern (Lisman).

Afectarea pulmonară se produce prin atingerea mușchilor respiratori cu reducerea consecutivă a capacității vitale. S-au descris și sufuiziuni pleurale. În cazuri rare poate surveni o pneumonie interstițială.

S-au mai constatat sporadic tumefierea testiculelor, apariția unui sindrom Cushing neiatrogen, precum și a sindromului Sjögren.

În cazuri severe pot apărea complicații neurologice: confuzie mintală sau psihoze.

Dm la copil are o simptomatologie clinică și de laborator asemănătoare cu cea observată la adult, dar se semnalează frecvența mai mare a simptomelor digestive: grețuri, dureri abdominale, diaree alternată cu constipația. Histopatologic predomină leziunile vasculare. Calcinoza subcutanată și complicarea cu fenomene sclerodermiforme este mai des observată.

Dm paraneoplazică este o realitate verificată pe numeroase cazuri, în care neoplazia poate apărea înainte sau după instalarea Dm. Extirparea neoplaziei sau tratamentul maladiei de sistem (boala Hodgkin) pot fi urmate de ameliorarea Dm pentru ca în caz de recidivă a procesului malign Dm să reapară, confirmând interdependența lor (Arundell).

Poikilodermatomiozita se distinge printr-o evoluție lentă, cronică și printr-o atingere musculară mai redusă. Leziunile cutanate au o topografie identică cu cea din Dm dar sînt de aspect diferit: predomină placardele de piele atrofică, uscată, discret descuamativă cu lipsa firelor de păr, pe care se remarcă teleangiectazii reticulate, alternate cu pete hiper- și hipopigmentate. Se pot observa aceleași leziuni viscerale cît și asocierea cu neoplazii (Dimitriu).

Histologic pielea prezintă o atrofie epidermică, dermul subțiat dar edematos (încărcat cu MPZ), fascicule de collagen edematoase și omogenizate, distrofia elasticului și atrofia foliculilor piloși.

Leziunile musculare sînt asemănătoare cu cele din Dm.

Polikilodermia vasculară generalizată se caracterizează prin diseminarea pe întreaga suprafață cutanată în timp ce forma descrisă de Jacobi sub denumirea de polikilodermie reticulară are o localizare exclusiv facială și laterocervicală, cu păstrarea stării generale, fără afectarea musculaturii.

MODIFICĂRI PARACLINICE

Histologia pielii nu prezintă modificări caracteristice, fiind asemănătoare cu o dermatită cronică, eventual cu un lupus eritematos acut sau subacut: epidermul ușor subțiat cu degenerescență hidropică a celulelor bazale și membrana bazală destrămată, dermul papilar cu edem și capilare dilatate, înconjurată de un infiltrat puțin exprimat, format din limfoide și histiocyte (Nicolau — Băluș). Hipodermul poate prezenta modificări de tipul paniculitei cu eventuale depozite calcare.

Musculatura prezintă modificări deosebit de importante pentru stabilirea diagnosticului. Biopsia trebuie însă prelevată din grupurile musculare proximale ale membrilor (deltoid, coapsă). În alegerea locului biopsiei electromiograma poate ajuta în mod esențial, dat fiind caracterul uneori focal al leziunilor.

Aspectul microscopic depinde de faza evolutivă a alterațiilor, fiind manifest după 3—4 luni de la debutul afecțiunii. Parenchimul muscular poate prezenta mai multe tipuri lezionale: pierderea striatiilor, degenerescență granulară sau hialină, care poate evolua pînă la liza fibrelor. În interstițiu se observă un edem și un infiltrat celular format din histiocyte, plasmocite și limfocite, uneori cu fenomene de fagocitare a fibrilor musculare. Alături de focarele degenerative se pot observa și focare de regenerare, cu nuclei dispuși în centrul fibrelor. Fibrele au un diametru inegal. În focarele vechi se constată apariția sclerozei. Modificările interstițiale de tip inflamator (edem, infiltrate cu celule mononucleate) pot predomina, mai ales în cazurile de Dm intricată cu alte colagenoze. Ele interesează și vasele capilare și arteriolele, care prezintă îngroșarea endoteliului și a membranei bazale. Există și semnele unei microangiopatii de același tip și la nivelul vaselor musculare. Histochemic se constată încărcarea țesutului muscular cu polizaharide PAS pozitive, colorabile și cu albastru Alcian, cu toluidină sau fier coloidal. La microscopia electronică se observă aceeași mare variabilitate a grosimii fibrelor, cu focare de degenerescență a miofibrilelor, pierderea striatiilor, formarea de „corpusculi citoplasmatici” tubulari și vacuole de autofagie (Talbot).

Electromiograma este un real ajutor în stabilirea diagnosticului, cu toate că nu s-au observat modificări patognomonice. Traseul cel mai net este furnizat printr-o contribuție musculară minimă, fiind caracterizat (Degos) prin potențiale foarte polifazice, disociate, constituite de o succesiune bogată de unde scurte, de amplitudine net diminuată (subvoltată) și prelungite. Există fibrilații și în faza de repaus muscular.

Aceste aspecte pot fi regăsite și în miopatia din l.e.d., ca și în sclerodermie.

Modificările enzimatice sînt atribuite eliberării acestora din miofibrilele afectate, datorită, în primul rînd, creșterii permeabilității membranelor celulare. Se observă astfel mai ales creșterea aldolazei, a lacticdehidrogenazei, a transaminazelor (mai ales TGO) și fosfo-hexozoizomerazei serice. E de subliniat că aceste enzime sînt crescute și în alte miopatii, în infarctul miocardic, în procese destructive, în neoplazii avansate cît și în hepatite.

De interes particular în Dm ca și în alte miopatii este determinarea creatininei și creatininei sanguine și urinare, creatina fiind substratul transportor al moleculei de sursă macroenergetică de ATP necesară contracției musculare, iar creatinina forma de eliminare normală a produsului prin urină. Creatina ia naștere la nivelul ficatului din 3 acizi aminați: glicocolul, arginina și metionina prin reacții de transfer, ulterior fiind captată de țesutul muscular. Creatina se combină reversibil cu ATP dînd naștere la creatinfosfat (fosfagen) după formula:

creatina + ATP → creatin-fosfat + ADP + Pi (fosfat macroenergetic). Enzima care catalizează această reacție e creatinfosfokinaza, prezentă în celula musculară. Prin defosforilarea fosfocreatinei și ciclizarea ei internă ia naștere creatinina, anhidrida creatinei. În mușchii normali, aproape toată cantitatea de creatină se transformă în creatinină, mușchiul bolnav nu captează toată creatina și n-au loc integral transformările sus-enum-

rate. Ca atare o parte din creatină se elimină nemodificată (Manta, Cucuianu). Eliminarea urinară normală de creatină este între 0—100 mg/24 ore la bărbați și 0—200 mg/24 ore la femei și copii (Domzalski Morgan), în miopatii și Dm se observă eliminări de 1 g pe 24 și chiar mai mult. În același timp, raportul normal dintre creatinină/creatină care este de 5/1 pînă la 10/1 se modifică radical devenind egal sau chiar inversat. Creatinemia și creatinuria crescută nu sînt însă specifice pentru Dm, fiind întîlnite în miopatiile neurogene inflamatorii sau endocrine (miastenia gravă, amiotrofia congenitală, poliomielifita, miozite, hipertiroidismul sever).

Un important indicator al activității musculare e și enzima creatin-fosfokinaza, despre rolul căreia am amintit mai sus. Ea se găsește în fibra musculară, de unde în miopatii se eliberează în plasmă. Creșterea nivelului plasmatic al fosfocreatinkinazei nu e însă specifică pentru Dm, fiind observată atît în miopatiile musculaturii scheletice cît și infarctul miocardic, în tromboza extremităților și în striviri musculare accidentale.

Alte examinări de laborator se referă la numărul leucocitelor care frecvent este ridicat, dar obișnuit e cuprinsă între limitele normale (4 500—8 000). Mai des apare o polinucleoză cu limfopenie, uneori o eozinofilie. VSH este accelerată în raport cu severitatea procesului morbid. Există o constantă anemie cu scăderea sideremiei. S-a semnalat o lactacidemie inconstant crescută și creșterea acidului piruvic (Minazzi). Proteinele totale serice se găsesc sub sau între limitele normale. În cazurile paraneoplazice avansate poate apărea o hipoproteinemie marcată. Se regăsește de regulă o hipoalbuminemie cu hiper-alfa-2, beta sau gammaglobulinemie.

Se observă frecvent modificarea aminoacidemiei și aminoaciduriei, cu creșterea semnificativă a hidroxiprolinei (Anghelescu-Pantea), fenomen însă comun cu celelalte colagenoze (Argenziano).

Celule LE se evidențiază în circa 50% din cazuri (Pascher), cazuri în care e vorba de intricarea cu l.e.d. („sindrom de suprapunere“). În unele cazuri au fost evidențiați anticorpi antinucleari și anti-ADN.

Prezența factorului reumatoid (testul Waaler-Rose și latex) a fost semnalată la unii bolnavi (Talbot).

Urina poate conține în faza acută sau de reacutizare cantități reduse de albumină. Emisia unor urini de culoare închisă recere evidențierea mioglobulinuriei cu posibila precipitării ei în tubii renali. Nefropatia mioglobinică apare în formele severe cu mioliză (Mills).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

În forma acută slăbirea forței musculare este rapidă, cu apogeul în câteva luni fără ca deznodămîntul letal să fie obligatoriu. Maladia se vindecă cu sechele de mioscleroză și posibile recidive.

Forma subacută se caracterizează prin exacerbari și remisiuni care au loc în primii 2—3 ani, în care decesul poate surveni prin afectarea musculaturii miocardice, respiratorii sau digestive. Cauzele puseurilor de reacutizare de obicei sînt infecțiile bacteriene sau virale intercurrente.

Forma cronică se caracterizează printr-o astenie musculară lent progresivă, atrofii și contracturi vicioase.

Decesul survine mai ales în primii doi-trei ani, prin insuficiență cardio-respiratorie, cașexie, infecții intercurrente sau perforație digestivă. Prognosticul e mai favorabil la tineri decât la cei de peste 50 de ani. Corticoterapia a modificat mult prognosticul sumbru al Dm, care înainte prezenta o letalitate de circa 60%. În stabilirea prognosticului, pe lângă tabloul clinic, de importanță sînt și dozările enzimatice. În Dm paraneoplazică prognosticul ține de evoluția procesului malign.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

În faza de debut e necesară delimitarea față de eritemele medicamentoase și solare, lupusul eritematos sistemic și reumatismul articular acut. În faza mai avansată, problema diferențierii se pune în primul rînd cu celelalte colagenoze de sistem.

În lupusul eritematos diseminat acut leziunile au o dispoziție diferită, cu absența erupției pe pleoape și orbite. Afectarea renală și cea cardiacă sînt mult mai exprimate. Semnele de laborator cu prezența celulei LE și a factorului LE, a anticorpilor de diverse tipuri sînt tipice. De subliniat că există și în l.e.d. o miopatie perceptibilă uneori clinic alteori prin EMG, corespunzător formei de l.e. miastenic descris de Gougerot. Probabil însă că în aceste cazuri e vorba de o colagenoză intricată.

Sclerodermia sistemică nu debutează prin modificările cutanate ale DM, lipsește complet aspectul de fotodermatoză. Debutul cel mai frecvent e de tip artritico-reumatoid asociat cu fenomenul Raynaud și scleroză, iar musculatura este interesată în mod secundar. Evoluția în general e afebrilă, cronică, lent progresivă.

Periarterita nodoasă poate fi însoțită de o astenie musculară, dar afectarea precoce a rinichilor cu hipertensiune arterială și leziunile cutanată cu noduli perivasculari, ulceratii și purpură sînt caracteristice. Poate exista o miopatie clinică, decelabilă și la EMG, apropiată de Dm.

Trichinoza produce un tablou clinic apropiat de al Dm acute. Ne orientează caracterul colectiv, ingestia de carne crudă (afumată) de porc sau de vînat (cîrnați, salam, de porc mistreț, urs etc.), eozinofilia e ridicată, prezența trichinelei în biopsie și testele specifice, delimitează net această maladie.

Distrofia musculară progresivă poate imita uneori Dm cronică, prin astenia progresivă și afectarea musculaturii proximale a membrilor. Durerile musculare sînt însă absente, miopatia este lent progresivă, modificările cutanate și vasculare periferice de tip Raynaud sînt absente, ca și disfagia.

Miastenia gravă ridică probleme de diagnostic, cu atît mai mult cu cît este frecvent asociată unui timom. Fatigabilitatea extremă și rapid progresivă, efectul favorabil al tratamentului cu prostigmină și al odihnei la pat dau importante elemente de diferențiere. În miastenia gravă ca și în Dm paraneoplazică, îndepărtarea tumorii (a timolului) este urmată de ameliorarea simptomelor musculare.

Dificultăți mari pune problema diferențierii dintre miastenia gravă și așa-numita „Dm cu sindrom miasteniform” (Ivan și colab.) cu o severă atingere musculară. Diferențierile se bazează mai ales pe efecte farmacodinamice : (a) răspunsul favorabil la prostigmină în miastenie și lipsa efectului în Dm ; b) răspunsul favorabil la guanidina hidroclică (Meguan) în Dm și absența ameliorării în miastenie ; c) agravarea simptomatologiei musculare după d-tubocurarină în miastenia gravă și indiferența în Dm miasteniformă.

Miopatia steroică se poate suprapune celei din Dm. Se însoțește de un facies cushingoid.

Miopatiile endocrine din hiper- sau hipotiroidie se caracterizează prin suferința tiroidiană, care reiese net din tabloul clinic și biologic.

Polimialgia reumatică, boală a persoanelor vîrstnice, manifestată prin dureri, rigiditate și slăbire musculară, e caracterizată prin evoluția lentă, fără semne de miozită activă și fără simptome cutanate. Se poate însoți de arterita temporală (Mills).

TRATAMENT

Introducerea cortizonicelor a însemnat un real progres : formele acute răspund în general mai favorabil față de cele cronice. Lipsa răspunsului terapeutic poate oferi indicații prețioase pentru suspiciunea unui proces neoplazic. Efectele cortizonicelor se completează cu al ACTH-ului retard sau derivaților de sinteză (Cortrozim), mai ales la tineri. Cei mai mulți autori preferă prednisonul în doze inițiale de 50—60 mg pe zi (adulți) sau dexametasonul 5—6 mg pe zi, cu reducerea progresivă în raport cu ameliorarea simptomatologiei. Terapia va fi continuă intermitent, cu o deosebită atenție față de numeroasele accidente iatrogene posibile. În aprecierea conduitei terapeutice, dozările enzimatice au o importanță deosebită.

Recent, s-a introdus cu succes și terapia cu preparate antidiabetice de tip guanidinic (Meguan) care se pot asocia util cu cortizonicile, permițînd reducerea acestora din urmă (Ivan).

În formele subacute, noi am observat efecte favorabile și după griseofulvină (0,5—0,75 g pe zi) în cure prelungite.

În diminuarea sindromului alergic, analgezicele, fenilbutazona sau indometacina se dovedesc indispensabile. O atenție specială va fi acordată acuzelor gastrice (terapia alcalinizantă) și ionogramei.

În formele subacute și cronice uleiul iodat (lipiodol 40%) în doze progresive pînă la 5 ml injectate intramuscular în cure de o lună (de 2 ori pe săptămînă) sînt insistent recomandate de autorii francezi (Degos).

În formele refractare la cortizonice, Malaviya și colab., Sokoloff și colab., pe baza rezultatelor proprii (peste 25 bolnavi) recomandă imunosupresivele, sub forma de methotrexat 25 mg intravenos o dată pe săptămînă, asociat cu doze reduse de cortizonice. Terapia a produs o ameliorare evidentă clinică și enzimologică la peste 75% din bolnavi.

O atenție deosebită trebuie însă acordată stării ficatului, întrucât methotrexatul este hepatotoxic. Ivan și colab. recomandă asocierea de Meguan, cortizonice, clorambucil.

Măsurile de recuperare sînt limitate prin lipsa regenerării musculare. Se recomandă totuși (Mills) pentru prevenirea contracturilor, mișcările active, încă din perioada de remisiune cu odihnă la pat. Se interzice categoric expunerea la soare și consumul de băuturi alcoolice. Păstrarea unei poziții corecte în pat previne tendința la contracturi fibroase.

Prostigmina (miostin) 1 fiolă la 1—2 zile are de asemenea efecte favorabile uneori chiar eroice în favorizarea contractilității musculare; dar acest tratament poate fi înlocuit cu succes în unele cazuri prin efectele de stimulare a plăcilor neuromotorii al preparatului antidiabetic meguan în doze lent crescînde de la 1/2 tb — 2 tb. pe zi (0,5—2 g) în funcție de toleranța digestivă putînd uneori provoca la început fenomene colitice (diaree) care la nediabeticii nu influențează deloc glicemia.

În caz de dermatomiozită prin hipofuncție tiroidiană (iodemie, sciuitigramă, dozarea hormonilor tiroidieni) tratamentul de substituție cu tiroxină este urmat de efecte favorabile de durată.

O atenție deosebită trebuie acordată dermatomiozitei paraneoplazice suspicionabilă la toate persoanele trecute de 40 de ani în care prognosticul este sumbru; ameliorări pasagere putînd surveni după extirparea neoplaziei (gastrice, genitale la femeie, pulmonare) cu recidive după apariția procesului malign.

RETRACTIA FIBROASĂ A APONEVROZEI PALMARE (BOALA DUPUYTREN)

Descrisă în 1932, boala Dupuytren (prescurtat BD) produce o scurtare fibroasă a aponevrozei palmare, care duce la o semiflexiune ireductibilă a degetelor corespunzătoare (Dimitriu).

Etiologia afecțiunii este neelucidată, dar prezența unui factor ereditar a fost subliniată prin numeroase cazuri apărute în aceeași familie. Se observă mai frecvent la bărbați (80%), între 30 și 70 de ani (rolul factorului hormonal). Studii efectuate în Marea Britanie privind incidența afecțiunii în populație, au arătat că la bărbați între 15—24 de ani frecvența e de 0,1% în timp ce peste 75 de ani atinge 18%. La femei debutul e mult mai tîrziu, frecvența bolii între 45—54 de ani fiind de 0,5% iar peste 75 de ani de 9%. Transmiterea genetică este considerată autosomal dominantă, puternic influențată de sex (Ebling). Deseori BD se asociază cu alte manifestări ale „polifibromatozei” individualizată de Tournaine, ca : fibromatoza aponevrozei plantare (boala Ledderhose), indurația penis plastica, fibromatoza suprafalangiană a degetelor, toate cu posibilități de aglomerare familială. Alte asocieri mai rare se realizează cu fibroza pulmonară și silicoza (Pastinsky-Racz).

Factorii declanșatori sau de precipitare sînt variați : un rol important îl au microtraumatismele profesionale cu ciocane pneumatice sau instrumente manuale rigide mînuite de fierari, tîmplari etc. Între acești

factori se enumeră și leziunile trofic-nervoase produse de virusuri neuro-trope ca zone brahială sau alte virusuri neurotrope, leziunile nervului cubital, sau așa-numitul sindrom umăr-mână (sindrom algo-distrofic consecutiv infarctului miocardic) (Pastinsky-Racz). S-au descris și cazuri mai frecvente în epilepsie. Factorii neuro-distrofici prin compresii medulare sînt amintiți în cazurile de BD apărute la bolnavii de morbul Pott, spondiloza cervico-dorsală etc. Rolul unui factor metabolic a fost subliniat în ultima vreme, un număr semnificativ de bolnavi de BD avînd antecedente hepatice sau probe funcționale alterate. BD prezintă o frecvență crescută și la diabetici (apreciată la 80% din bolnavi) (Pastinsky-Racz).

Histologic: afecțiunea se caracterizează prin fibrozarea progresivă a aponevrozei palmare, la periferia zonei morbide respectiv în zona de extindere, găsindu-se infiltrate limfohistiocitare perivasculare, care la început ating aponevroza apoi hipodermul palmar și care devin aderente de planurile subiacente, se fibrozează și includ vasele și nervii. Procesul morbid în final produce o fibroză acelu-lară.

Evoluția: debutul este insidios și de lungă durată sub forma unei redori care afectează mișcările unor degete izolate (mai frecvent mediul și/sau inelarul) de la o mînă, după care apar noduli duri și nedureroși, aderenți față de piele și planul profund, provocînd retractionea tegumentului.

Intr-o fază mai avansată, procesul se extinde de-a lungul fibrelor longitudinale ale aponevrozei, se transformă în benzi fibroase retractile care cuprind și fața palmară a degetelor afectate, care se fixează în poziție de semiflexiune, producînd reducerea și mai tîrziu suprimarea mișcărilor articulației metacarpofalangiene și apoi ale celei interfalangiene proximale, în timp ce falanga a treia rămîne mobilă. Afecțiunea poate cuprinde toate degetele cu excepția policelui. Mai frecvent atinge o singură mînă dar poate afecta și ambele mîini, caz în care una din ele este mai gravă.

Intr-un stadiu mai avansat, procesul cuprinde și fibrele transversale ale aponevrozei, palma devine excavată iar degetele se flectează puternic fiind fixate complet în această poziție. Uneori se observă subluxații ale articulațiilor digitale.

Simptomele subiective pot fi absente, dar de obicei bolnavii percep senzații de înțepături sau furnicături. Ca semne loco-regionale se menționează eventuala apariție a unor tulburări vasomotorii (sindr. Raynaud sau excepțional eritromelalgie) (Dumitriu).

Complicațiile locale ale BD sînt rare. Noi am observat procese infecțioase epidermice, date de anchilozarea degetelor : micoze interdigitale, perionixis etc.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL : CAMPTODACTILIA EREDITARĂ

Este deseori confundată cu BD, cu atît mai mult cu cît în rare cazuri, ambele boli pot coexista. Camptodactilia se observă asociată și cu sindr. Marfan sau cu displazia oculo-genitală. Boala se transmite genetic cu frecvență egală la ambele sexe. Ea diferă de BD prin debutul în:

copilărie afectînd cu predilecție degetul mic, excepțional inelarul sau mediusul, producînd o flexiune persistentă a articulației interfalangiene proximale, dar nu atinge articulația metacarpo-falangiană și nu produce retracția aponevrozei palmare. Se mai poate asocia cu alte defecte congenitale ca: toracele infundibuliform, ptoză palpebrală sau cu scolioză. *Strebodactilia* este o afecțiune congenitală gonosomal recesivă: atinge sexul feminin și se caracterizează printr-o flexiune congenitală a art. metacarpo-falangiene de la degetul mare și a celui mic. Articulațiile metacarpo-falangiene neafectate sînt în schimb hiperextensibile.

Tratamentul în formele incipiente poate fi urmat de succes. În această fază, injecțiile peri- și intralezionale (în jurul nodulilor) cu cortizonice (mai ales triamcinolon) asociate cu hialuronidază sînt de o eficacitate relativă. Ele se pot conjuga cu terapia locală prin ultrasunete (serii de 10—15 ședințe) și nu tratament general cu vitamina E (600—900 mg pe zi) timp de 6—8 săptămîni. Curele se pot repeta.

În faza de flexiune retactilă a falangelor, se indică intervenția chirurgicală, care constă în alungirea aponevrozei. Succesele însă nu depășesc 50%. În faza de flexiune cu anchiloză cu poziție strînsă pe palmă, singurul mijloc disponibil este amputația degetului afectat.

FIBROMATOZA APONEVROZEI PLANTARE

Descrisă de Ledderhose, fibromatoza aponevrozei plantare, se observă mult mai rar decît cea palmară.

Ca și BD, ea este mult mai frecvent observată la bărbați, fiind apanajul vîrstei adulte. Sediul leziunii și simptomatologia sînt similare, iar asocierea descrisă într-un număr de cazuri ale celor două sindroame fibrozante, pledează pentru acceptarea unui mecanism patogenetic comun.

Histologic este de asemenea relativ identică cu cea din BD: noduli de structură la început fibroblastică și cu infiltrare limfohistiocitară urmați de omogenizare, necroză și în final o fibroză cu celule foarte puține.

Evoluția: afecțiunea debutează prin noduli dureroși care dau o senzație de corp străin; durerile sînt exagerate de presiune și mai ales de mers. Nodulii (cu un diametru de sub 1 cm) apar cu predilecție pe marginea internă a plantei, cu preferință pentru bolta plantară. Procesul de fibroză este lent, producînd numai rareori o retracție propriu-zisă a aponevrozei plantare, cînd piciorul se fixează în poziție de varus equin.

Diagnosticul diferențial se face cu piciorul plat dureros, de nodulii gutei uratrice, de nodulii din poliartrita reumatoidă cît și de hiperkeratozele circumscrise (clavus, veruci plantare).

Tratamentul este identic cu cel arătat la BD.

INDURAȚIA PLASTICĂ A PENISULUI

Cunoscută prin descrierea lui Peyronie (medicul lui Ludovic al XV-lea) nu este propriu-zis o maladie cutanată. Ea apare sub forma unor noduli circumscriși de consistență variabil de dură pînă la cea lemnoasă,

unici sau multipli, situați mai ales în partea dorsală a penisului, mai frecvent în apropierea rădăcinii dar pot fi așezați în toată lungimea, inclusiv pînă la gland. Pielea la acest nivel nu este interesată, nodulii sînt profunzi. Afecțiunea nu produce tulburări în urinare, și nodulii devin simptomatici subiectiv numai în momentul erecției cînd apare o jenă dureroasă care împiedică contactul sexual. Intensitatea durerii este în raport cu localizarea și mai ales cu mărimea nodulilor. Frecvența cea mai mare apare după al 4-lea deceniu de viață și se asociază frecvent cu retracția fibroasă a aponevrozei palmare în cadrul „polifibromatozei Touraine”. Deseori coexistă cu o funcție gonadică redusă.

Evoluția afecțiunii este cronică și benignă, dar produce impotenția coeundi, și deseori o depresie psihică.

Etiologia este incertă, se incriminează factori genetici (resturi embrionare atavice), factori infecțioși (gonoree, sifilis, limfogranulomatoza veneriană), microtraumatisme sau traumatismele majore (indurație apărută după hematoame) sau traumatismele sexuale. Au mai fost aruncate în circulație ipoteze privind influența endocrină (scăderea 17-cetosteroidelor urinari) ca și rolul unei eventuale hipovitaminoze E. Coexistența cu unele tulburări metabolice (diabet sau gută) a pus în discuție rolul microangiopatiei din aceste boli în patogeniza indurației.

Datele recente obținute prin excizia chirurgicală a nodulilor arată însă existența unor modificări vasculare importante în sensul unor vascularite (tromboflebite, sau endangeite obliterante) cu proliferări intinale și edem perivascular, urmate de un puternic proces de fibroză (1). În nodulii complet formați, situați între corpii cavernoși și tunica albuginea se observă o fibroză masivă, săracă în elemente celulare și vasculare, în care se observă depuneri de calciu, neoformări cartilaginose sau chiar osoase. Bonev (3) e de părere că procesul morbid se caracterizează printr-o etiologie polimorfă dar o patogeneză unică, în care rolul unei reacții spre fibroză joacă un rol important.

Terapia de elecție constă în administrarea unor doze mari de vitamina E (cel puțin 500 mg/zi), sau acid paraaminobenzoic, ambele administrate timp mai îndelungat. Efecte favorabile se obțin prin asocierea vitaminei E cu ultrasunete (10—30 ședințe de 1—3 Mgh.).

Se mai recomandă injecțiile intra- sau perilezionale de cortizonice (de preferat triamcinolon) 0,25—0,5 ml săptămînale sau bisăptămînale. Acestea pot produce complicații (hematoame, infecții sau atrofii cicatriceale). Excizia nu este recomandată prin pericolul recidivelor dar mai ales a pierderii totale a erecțiilor.

Radioterapia (de contact cu doza totală de 1 500 r) sau radiumterapia produc mai multe accidente decît efectele favorabile.

Mai nou, se recomandă și anticoagulantele, mai ales în formele recente (preparate cumarinice sau heparina).

SCLERODERMIA ȘI STĂRILE SCLERODERMIFORME

Deși bine identificată clinico-histologic, sclerodermia (prescurtat SCL) constituie din punct de vedere etiopatogenetic, una din cele mai obscure stări morbide, în care, spre deosebire de alte colagenoze cum

ar fi de ex. lupusul eritematos, progresele privind cunoașterea mecanismelor dereglate și ale cauzelor acestora, sînt încă în mare parte necunoscute.

Se pare că SCL a fost observată încă în antichitate, dar descrierile fiind neprecise, ele nu pot fi acceptate prin rigoarea criticii actuale. Primele descrieri identificabile datează din secolul XVII—XVIII, ele aparținînd lui Zacutus Lusitanus (1667) și Curzio din Napoli (1752). Termenul de sclerodermie a fost introdus de Gintrac (1847), cel de sclerodactilie de Ball (1971) iar cel de morphea de către Wilson. De atunci au fost realizate progrese importante în privința definirii aspectelor clinice cutanate și a participării viscerale.



Fig. 247. — Aspect clinic sclerodermic

În studiul nostru, vom urma clasificarea azi unanim acceptată de SCL circumscrișă și de SCL difuză sau sistemică (scleroza sistemică progresivă).

SCLERODERMIA CIRCUMSCRISĂ

Ea se caracterizează prin leziuni în picături, plăci sau benzi. Se deosebește de SCL sistemică nu numai prin aspectul clinic al leziunilor cutanate dar și prin prognostic, fiind o afecțiune cu o evoluție benignă.

SCLERODERMIA ÎN PLĂCI

O varietate a acestei forme clinice este SCL „în picătură”, care apare sub forma unor leziuni cutanate de un diametru de cîțiva milimetri, cu sediul predilect pe toracele superior.

O altă varietate este SCLD în plăci (cu un diametru de cîțiva cm), sau în placarde mai întinse.

În evoluția SCLD circumscrișe se descriu trei faze: 1) faza eritematoasă, caracterizată prin apariția unui eritem liliachiu circumscriș, care se extinde periferic iar în partea sa centrală se atenuează; 2) faza de indurație cutanată (faza edematos-indurativă), în care zona centrală devine gălbuie-ceroasă iar consistența leziunii, dură; 3) faza finală e cea atrofică.

În cursul fazei de scleroză (cea mai tipică), zona eritematoasă se restrînge la periferie, sub forma unui inel liliachiu (așa-numitul „liliac ring”, al autorilor anglosaxoni, care reprezintă, de fapt, zona de extindere

a procesului, și rămășița fazei eritematoase. Existența acestui inel constituie un criteriu important de diagnostic diferențial.

Pe lângă formele clasice descrise, există unele aspecte clinice mai rar observate, care ridică probleme dificile de diagnostic cât și de încadrare între formele de SCLD. S-a descris așa-numita atrofodermie idiopatică Pasini-Pierini cu un tablou clinic foarte asemănător dacă nu chiar identic cu „SCLD liliachie” (Gougerot) care din plăci eritematoase se transformă direct în teritorii atrofice și cu tulburări pigmentare (hipercrome și acrome). Stări de SLDC „superficială” au mai fost descrise sub variate denumiri ca „SCLD în plăci discromice” etc. Toate aceste forme se caracterizează prin sediul superficial (în dermul subpapilar) al modificărilor tisulare.

Opusul acestor forme este SCLD subcutanată, în care modificările se extind în dermul profund sau în hipoderm. În aceste cazuri, extinderea procesului morbid în profunzime, nu poate fi identificată decât numai prin palpate sau prin biopsie, întrucât majoritatea modificărilor epidermice și dermice superficiale lipsesc.

O formă particulară prin faptul că realizează leziuni proeminente, este SCLD „tuberoasă, numită și cheloidiană sau nodulară”. Aspectul este apropiat de al cheloidului spontan, dar evoluția este diferită, marginile sînt regulate și se continuă cu plăci de SCLD tipică.

Tot atît de rară este forma edematoasă, care poate prezenta episoade buloase. Spargerea bulei poate produce ulceratii cu evoluție extrem de renitentă. Nékam a descris și o formă edematoasă circumscrisă, în care formarea unui edem circumscris și foarte pronunțat, dă un aspect pseudobulos. Un alt aspect rar observat este realizat prin depunerile calcare în plăci.

Procesul de scleroză poate cuprinde în mod excepțional și țesuturile subiacente: stratul muscular sau chiar oasele. În primul caz produce o mioscleroză circumscrisă cu atrofie musculară consecutivă, în al doilea caz osteoporoze, atrofii sau cu totul excepțional, hiperostoze. Modificările osoase constituie însă apanajul obișnuit al SCLD în bandă. Ca alterații osoase mai rare, situate în vecinătatea leziunilor de SCLD circumscrisă, au mai fost semnalate: calcificări de burse seroase, meloreostoza, osteita, osteoartrita, osteocondroza, spondiloza etc.

SCLD „ÎN BANDĂ” SAU LINEARĂ

Poate avea uneori un caracter sistematizat (întins pe un membru întreg sau pe mai multe membre). Sediul leziunilor de obicei este pe membre și excepțional pe trunchi. Pe frunte SCLD lineară ia aspectul cunoscut de „lovitură de sabie”, prelungindu-se și în pielea păroasă a capului, la care nivel apar teritorii atrofo-scleroase și alopecice. La nivelul feții, SCLD lineară se poate asocia cu hemiatrofia facială Romberg, dar unii le consideră ca manifestări ale unuia și aceluiași proces.

Cîteodată, benzile de SCLD lineară nu sînt continue ci din coalescența mai mult sau mai puțin vizibilă a unor plăci mai mici. Spre deosebire de SCLD în plăci, cea lineară se distinge prin durată mai îndelun-

gată a procesului morbid și o tendință mult mai redusă la regresie spontană.

O formă cu totul particulară de SCLD este cea inelară, care afectează un membru, producând în porțiunea distală situată față de inel, un edem elefantiazic sau chiar mutilări. Diagnosticul diferențial al acestei forme se va face cu dactiloliza spontană (caracterizată prin amputația spontană a unui deget) observată mai ales la africani (ainhum). Există și unele keratoze palmoplantare mutilante cât și acropatii neurogene familiale sau nefamiliale mutilante de care această formă de SCLD se diferențiază deosebit de dificil.

Deși ideea unei topografii neurogene este ispititoare în unele cazuri de SCLD în bandă, totuși traiectul leziunilor de obicei desfide corelații de acest tip și numai excepțional corespunde acestora, sau teritoriilor vasculare ori zonelor de proiecție Head. În aceste cazuri însă e necesar diagnosticul diferențial cu nevii atrofici congenitali. Cu toate acestea, trebuie semnalate observațiile lui Rubin care la 6 din 10 bolnavi suferinzi de SCLD lineară a membrilor inferioare, a constatat existența unei spine bifide, ca și observațiile lui Christianson referitor la frecvența anomaliilor vertebrale la acești bolnavi.

SCLD la copii prezintă unele particularități : cea în bandă este mai frecventă decât cea în plăci, care e excepțională. Leziunile se dezvoltă mult mai repede decât la adult, iar cele lineare pot provoca tulburări în dezvoltarea membrului afectat.

În cazul localizării bucale a SCLD (mai ales forma lineară), care, de cele mai multe ori, continuă un placard sau o bandă pornită de la pielea învecinată, se produce scleroza mucoasei care devine albă, presărată de teleangiectazii și dură. Concomitent, apare și o resorbție osoasă, cu liză alveolară. Localizarea pe limbă (rar observată) produce depapilarea, un aspect leucoplazic și mioscleroză. SCLD circumscrisă cu sediul vulvar se poate continua în vagin producând scleroatrofie. Localizarea pe teaca penisului, pe gland sau prepuțiu produce strangulări inelare.

SCLERODERMIA DIFUZĂ, PROGRESIVĂ SAU SISTEMICĂ (SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ)

Frecvența acestei maladii este apreciată ca reprezentând circa 0,1% din pacientura de staționar dermatologic. Afecțiunea atinge cu preponderență sexul feminin, după cele mai multe statistici proporția fiind de 3/1, sau chiar mai mare.

Afecțiunea debutează, de obicei, la vîrsta medie, cu totul excepțional în copilărie, printr-o senzație de greutate în efectuarea mișcărilor fine ale degetelor și apariția fenomenului Raynaud : sensibilitate exagerată la frig a degetelor urmate de sincope vasculare, caracterizate printr-o fază acroasfxică palidă, urmată de una acrocianotică. Spasmele apar mult mai frecvent la mîini decât la picioare. Excepțional la nas, obraji sau limbă.

Procesul morbid are un caracter simetric și numai excepțional s-au descris cazuri unilaterale, respectiv de tip „hemiplegic” (Borellini, Parhon

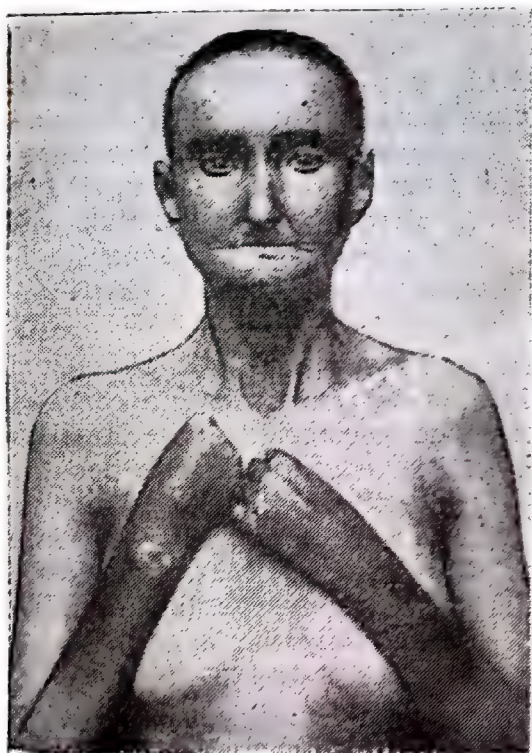


Fig. 248. — Aspect clinic sclerodermic

și Milcu, Nisimoto, Cornbleet). În aceste cazuri, existau semnele unei infecții sifilitice, sau un factor neurotrop cu sindrom cerebral, scleroză protuberanțială, hemiatrofie cu leziuni nervoase centrale de natură bacilară etc.

Sindromul Raynaud care premerge instalarea SCLD progresive, trebuie diferențiat de „boala Raynaud” produsă de crioaglutinine sau de boli infecțioase (sifilisul) sau de cauze profesionale (unelte ce produc vibrații puternice ca de ex. ciocanul pneumatic de perforare). Tranziția dintre sindromul Raynaud și SCLD progresivă este treptată, fiind condiționată de instalarea tot mai durată a tulburărilor vasotrofice și apariția celor senzoriale. În această perioadă, poate apărea și un stadiu edematos pasager sau de durată. Concomitent apar artralгии și tumefieri articulare care duc la deformări, realizând forme intricate cu poliartrita cronică reumatoidă (for-

ma de debut artritico-reumatismal al SCLD progresive). În această perioadă consistența pielii crește treptat, ea devine rigidă, procesul debutând la vârful extremităților (degetele), unde manifestările morbide totdeauna sînt mai exprimate. Acest mod de debut deosebește SCLD progresivă de scleromixedemul Arndt-Gottron, în care rigiditatea articulară nu este prezentă, spre deosebire de SCLD progresivă, în care degetele se fixează cu timpul în semianchiloză în semiflexiune.

Stadiul următor este de sclero-atrofie: contururile osoase devin mai proeminente iar bolnavul se emaciază treptat. Sclerodactilia pe parcursul întregului proces morbid, rămîne simptomul cel mai exprimat, în care partea distală a degetelor suferă un proces marcat de sclero-atrofie cu resorbția parțială a ultimei falange. La vârful degetelor apar ulcerații spontane sau post-traumatice cu evoluție torpidă, care prin vindecare produc cicatrici stelate tipice. Uneori întregul proces se oprește la nivelul degetelor, miinilor și eventual al antebrățelor realizînd așa-numita „acroscleroză” (Sellei).

În cadrul procesului de scleroză, obrații suferă o transformare caracteristică, cu limitarea mișcărilor mimicii („masca” sclerodermică) și ștergerea cutelor, nasul subțiat și fixat pe os, microstomie cu microcheilie, anturată de șanțuri radiare, proeminarea dinților, subțierea pavilioanelor auriculare, micșorarea lobului urechii, teleangiectazii pe pomeți.

Localizarea pe acre este deosebit de caracteristică, trunchiul fiind afectat numai în formele grave.

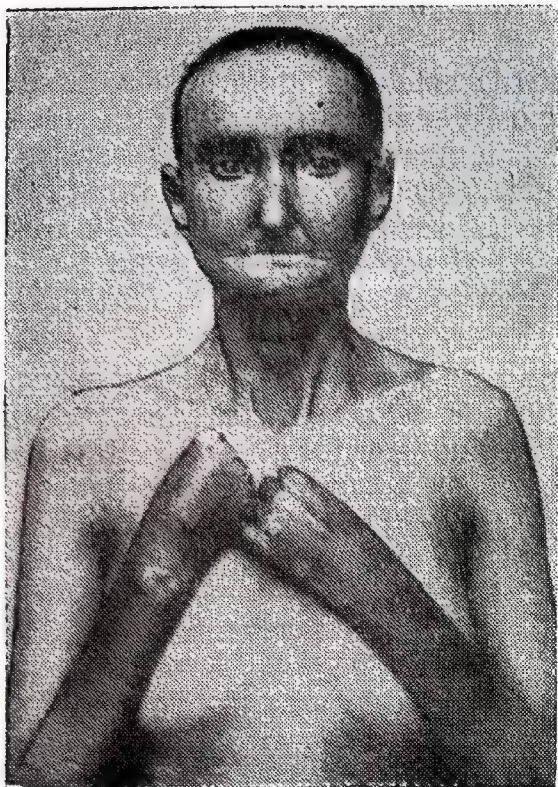


Fig. 248. — Aspect clinic sclerodermic

și Milcu, Nisimoto, Cornbleet). În aceste cazuri, existau semnele unei infecții sifilitice, sau un factor neurotropic cu sindrom cerebral, scleroză protuberanțială, hemiatrofie cu leziuni nervoase centrale de natură bacilară etc.

Sindromul Raynaud care premerge instalarea SCLD progresive, trebuie diferențiat de „boala Raynaud” produsă de crioaglutinine sau de boli infecțioase (sifilisul) sau de cauze profesionale (unelte ce produc vibrații puternice ca de ex. ciocanul pneumatic de perforare). Tranziția dintre sindromul Raynaud și SCLD progresivă este treptată, fiind condiționată de instalarea tot mai durată a tulburărilor vasotrofice și apariția celor senzoriale. În această perioadă, poate apărea și un stadiu edematos pasager sau de durată. Concomitent apar artralгии și tumefieri articulare care duc la deformări, realizând forme intricate cu poliartrita cronică reumatoidă (for-

ma de debut artritico-reumatic al SCLD progresive). În această perioadă consistența pielii crește treptat, ea devine rigidă, procesul debutând la vârful extremităților (degetele), unde manifestările morbide totdeauna sînt mai exprimate. Acest mod de debut deosebește SCLD progresivă de scleromixedemul Arndt-Gottron, în care rigiditatea articulară nu este prezentă, spre deosebire de SCLD progresivă, în care degetele se fixează cu timpul în semianchiloză în semiflexiune.

Stadiul următor este de sclero-atrofie: contururile osoase devin mai proeminente iar bolnavul se emaciază treptat. Sclerodactilia pe parcursul întregului proces morbid, rămîne simptomul cel mai exprimat, în care partea distală a degetelor suferă un proces marcat de sclero-atrofie cu resorbția parțială a ultimei falange. La vârful degetelor apar ulcerații spontane sau post-traumatice cu evoluție torpidă, care prin vindecare produc cicatrici stelate tipice. Uneori întregul proces se oprește la nivelul degetelor, mîinilor și eventual al antebrățelor realizînd așa-numita „acroscleroză” (Sellei).

În cadrul procesului de scleroză, obrații suferă o transformare caracteristică, cu limitarea mișcărilor mimicii („masca” sclerodermică) și ștergerea cutelor, nasul subțiat și fixat pe os, microstomie cu microcheilie, anturată de șanțuri radiare, proeminarea dinților, subțierea pavilioanelor auriculare, micșorarea lobului urechii, teleangiectazii pe pomeți.

Localizarea pe acri este deosebit de caracteristică, trunchiul fiind afectat numai în formele grave.

În afară de modificările descrise, apar și tulburări pigmentare sub forma de pete acrome sau hiperpigmentare, uneori chiar o **melanodermie** de tip addisonian, fenomen care trebuie reținut în cadrul diagnosticului diferențial.

Afectarea anexelor cutanate este prezentă prin leziunile unghiale deja descrise, cele pilare fiind caracterizate prin căderea difuză a firelor care devin uscate și casante iar pielea capului devine plină de scuame. Rareori apare o alopecie difuză totală.

În cadrul sclerodermiei generalizate (scleroza sistemică progresivă) a fost recunoscută existența anticorpilor anti mușchi neted, anticorpilor antimitocondriali și antinucleari (Spencer și Winkelman, 1971) de tipul „pătat” sau nucleolat (vezi lupusul eritematos), cazuri care probabil se suprapun sindromului Sharp. Colagenul în sclerodermie are o structură fizico-chimică normală demonstrând că nu este vorba de modificări biochimice ci de o neofibrilogeneză excesivă exprimată și prin creșterea relativă a glicozaminoglicanilor acizi prin urină (Hardy — 1971).

Biomicroscopia conjunctivală, atestând starea microcirculației demonstrează rigiditatea arteriolelor și venulelor conjunctivei bulbare în unele cazuri cu agregate de hematii sau de aspecte de microinfarcte (ramuri uscate de copac). Această examinare este de o importanță deosebită pentru stabilirea diagnosticului diferențial cu acrocianoza unde se remarcă bogăția cu arteriole și venule turgescențe.

Aspectele amintite trebuie diferențiate de cele ale arteriolitei diabetice și capilaropatiei din diabet prin probele corespunzătoare.

Studiul cariotipului, cercetare deschisă prin observațiile lui Khoudrocharian (1967) și continuate de Emerit, și Housset (1977) au demonstrat modificări importante și frecvent observate ale cromozomilor. Cercetarea se efectuează pe culturi de limfocite în metafază surprinse prin șocul hipotonic și colorate cu May Grünwald unde se constată în 25% din mitoze anomalii cromozomiale: fracturi telo- și centromelice, endoreduplicațiuni selectivă, fragmente acentrice, aspecte dicentrice sau în inele, celule poliploidice, prezente frecvent și în fenomenul Reynauld cu care debutează sclerodermia. O astfel de proporție ridicată de anomalii (Merlau și Benoit — 1975) nu poate fi interpretată ca un fenomen întâmplător deși nici una din aceste anomalii nu poate fi considerată specifică și pentru sclerodermie. În cercetările noastre efectuate și nepublicate (cu dr. C. Stroilă) stimularea limfoblastică în culturi cu ser propriu de la bolnavi au dus la inhibiția mitozelor. Culturile efectuate cu limfocite spălate în soluția Hauks, situația s-a inversat; limfocitele și-au recăpătat capacitatea mitogenă răspunzând cu proliferare normală față de mitogeni (fitohemaglutinină sau concavanalină A) ceea ce pentru noi înseamnă că în plasma bolnavilor cu sclerodermie progresivă există un factor inhibitor asupra mitozelor probabil incriminabil și pentru observațiile cromozomiale citate.

Pentru identificarea modificărilor arteriolare biopsia pulpei digitale recomandată mai nou ca o investigație patogenică de detaliu, fără nici un risc, pune în evidență alterații morfologice constante caracterizate prin existența unei forme aceluare situate în tunica medie și sub-intimală, unde celulele musculare dispar fiind înlocuite de o substanță amorfă fără caracteristicile tinctoriale ale fibrinoidului, în schimb cu

afinitate față de colorația cu Safran. Această zonă acelulară predomină în partea internă a tunicii musculare și la nivelul stratului subintimal.

Aceste leziuni sînt predominante la nivelul arteriolelor preglomerice (aparatur neuro-veno-arterial — Suquet-Hoyer) și sînt absente la nivelul venulelor postglomerice și dermice. Leziunile vasculare cutanate amintite se regăsesc și la nivelul peretelui intestinului subțire (miocitele din muscularis mucosae). Interpretarea lor este foarte delicată putînd fi produse fie printr-o atingere primitivă a fibrei vasculare netede, fie o afectare secundară datorită impregnării unor substanțe cu caracter anticorp.

ALTERAȚIILE VISCERALE

Alterările extrategumentare determină în mare parte gravitatea afecțiunii. Ele coexistă în mod variabil, uneori chiar preced prin debut pe cele tegumentare.

Tubul digestiv este afectat preponderent în partea sa superioară. Cavitatea bucală prezintă în afară de subțierea buzelor și micșorarea prin retracție a orificiului bucal, o paloare difuză a întregii mucoase, cu atrofia gingiilor și retracția lor, proces care avansează concomitent cu resorbția alveolei osoase și căderea dinților, realizînd un aspect de paradentoză. Limba devine scleroasă, se micșorează și se depapilează. Scăderea secreției salivare duce la uscarea mucoasei, provocînd stări analoage sau chiar intricate cu sindromul Gougerot-Sjögren.

Esofagul prezintă după Puissant cea mai frecventă determinare viscerală a afecțiunii, tradusă clinic prin disfagie „glob retrosternal“, acompaniată de regurgități și piroze, dar modificările pot evolua și fără simptome subiective, respectiv o „surpriză radiologică“. Semnele obiective esențiale constau în diminuarea peristaltismului, pînă la dispariția sa completă, esofagul devenind rigid („în tub de sticlă“). Modificările sînt mai accentuate în 1/3 inferioară a organului și pot fi vizualizate numai prin *pastă baritată* administrată în clinostatism sau prin esofago-manometrie (Căpușan și colab.). Radiologic, se mai pot distinge semnele unei hernii hiatale, respectiv stenoze surmontate de dilatări retrograde. Histopatologic se constată îngroșarea peretelui, apariția de mici ulcerații, scleroza musculară și uneori fenomene inflamatorii.

Stomacul prezintă foarte des o aclorhidrie cu reducerea volumului secreției, uneori semnele unui ulcer, fără particularități deosebite. Fibroscleroza submucoasei și musculară este și la acest nivel prezentă. Intestinul poate fi afectat la diverse segmente: atingerea jejuno-ileonului duce frecvent la malabsorbție, motiv esențial al denutriției progresive a bolnavilor. Rareori apare un sindrom de subocluzie. Imaginile radiologice sînt nespecifice: diverticuli de colon, reducerea peristaltismului, diminuarea haustrației etc.

Ficatul prezintă o participare inegală. Tuffanelli și Winkelmann n-au putut identifica alterații certe decît numai la 9 din 727 cazuri studiate, în timp ce Korting susține participarea lui dovedită prin frecvența mare a teleangiectaziilor.

Aparatul respirator. Afectarea acestui aparat a fost semnalată încă din 1891 de către Finlay dar primul studiu radiologic îi aparține lui Murphy (1941) iar prima descriere anatomică detaliată a leziunilor a fost dată de Getzowa (1945). Modificările esențiale sînt cele de fibroscleroză difuză localizată mai ales subpleural și însoțită de îngroșarea pleurelor. Histologic se relevă o fibroză densă și difuză, cu îngroșarea septelor interalveolare, îngustarea capilarelor și hiperplazia colagenului. Clinic, afectarea pulmonară poate rămîne multă vreme asimptomatică, fiind evidențiable numai radiologic. Uneori însă poate provoca o simptomatologie majoră cu o dispnee progresivă, cu cianoză exprimată la efort, îmbrăcînd aspectul clinic al cordului pulmonar cronic. Insuficiența ventilatorie restrictivă și reducerea capacității de difuziune a gazelor sînt constante și progresive.

Silicosclerodermia face parte din sindroamele de collagenoză asociată silicozei, dintre care cea mai frecventă se pare că e cea de silicoză și poliartrită reumatoidă, realizînd sindromul Colinet-Caplan. Tot acestui cadru îi aparține silicosclerodermia, precum și cazurile sporadice de asociere cu periarterita nodoasă, cu lupusul eritematos sistemic sau cu sindromul Hamann-Rich.

Frecvența cazurilor de sclerodermie și silicoză este variabil apreciată. După Erasmus ar fi de circa 1 sclerodermie la 4 000 de cazuri de silicoză, statistica noastră este însă diferită, proporția fiind de 2—3%. Ca trăsături particulare pentru această asociere morbidă se constată frecvența crescută și intensitatea neobișnuită a modificărilor respiratorii cu fibroză pulmonară avansată, denutriție rapidă și evoluția rapidă spre exitus, produs de un infarct miocardic. În cadrul modificărilor pulmonare pot apărea toate aspectele radiologice caracteristice pentru SCLD: scleroza chistică (bronșiectazică) în „faguri de miere”, sau scleroza pulmonară compactă, asociate cu alterațiile fibro-nodulare tipice silicozei.

Sclerodermia paraneoplazică: s-au descris mai multe cazuri de asociere cu un neoplasm bronhopulmonar, fără a se recunoaște o frecvență semnificativă. Neoplasmul este de tip alveolar, formă de altfel rar observată.

Cardiopatia sclerodermică se prezintă, în general, sub trei aspecte: insuficiența cardiacă prin miocardită, pericardită și cordul pulmonar cronic. Frecvența afectării cardiace în SCLD este aproape identică cu cea a participării digestive. ECG este modificată aproape în fiecare caz, prezentînd semne minore ca unda P bifidă, microvoltaj etc. Miocardopatia este regăsită cel mai frecvent, avînd o evoluție progresivă ca și întreaga evoluție a acestei boli de sistem. Ea se însoțește de tulburări de ritm, dureri precordiale necaracteristice și semne de stază ca cianoza, edemele și hepatomegalia de stază. Afectarea cardiacă este rezistentă la tratamentele uzuale cardiotonice și constituie una din cauzele frecvente de deces. Anatomo-patologic se observă același proces de fibroză interstițială. Pericardita rar se traduce prin semne clinice, deși este frecvent observată la autopsie. Cordul pulmonar sclerodermic, nu are caracteristici particulare.

Leziunile vasculare ating preferențial arterele de calibru mic, mai ales cele terminale (degete, acre), dar sînt evidențiate și în viscere.

Microangiopatia din SCLD se caracterizează prin îngustarea lumenului și o fibroză progresivă a peretelui vascular. Cu toată probabilitatea ele debutează odată cu apariția sindromului Raynaud (Pitea-Căpușan) și se însoțește de modificări ale pragului de excitabilitate a receptorilor vasculari. Pletismografic se constată micșorarea pînă la dispariție a undelor arteriolare și lipsa reflexului termic vasoconstrictiv la rece.

Afectarea renală se manifestă mai ales printr-o albuminurie izolată pe care Tuffanelli și Winkelmann au găsit-o la 100 din cei 727 de cazuri studiate. Semnele renale apar într-un stadiu avansat al maladiei, anunțînd apropierea deznodămîntului letal. Ele constau dintr-o proteinurie cu hematurie discretă, azotemie progresivă și o hipertensiune arterială inconstantă. Leziunile tisulare sînt apropiate de cele observate în nefrangioscleroza malignă. Rareori, insuficiența renală îmbracă o alură acută, datorită necrozei ischemice a cortexului renal.

Sistemul osteo-articular. Osteoporoza se observă foarte frecvent, afectînd extremitățile și cu deosebire scheletul ultimelor falange. În rare cazuri, ea poate fi difuză, ceea ce a dat naștere unor teorii etiopatogenetice cu privire la rolul prezumptiv al paratiroidelor în declanșarea procesului de scleroză.

Afectarea articulară este deosebit de frecventă și precoce, motiv pentru care multe cazuri sînt confundate la început, cu poliartrita cronic reumatoidă, deși deformațiile articulare tipice sînt rareori prezente în SCLD.

Participarea musculaturii în procesul de SCLD este constantă. Ea se traduce prin simptome funcționale nespecifice de mialgii și slăbirea în forță iar obiectiv printr-o mioscleroză, care constituie fondul histologic al alterațiilor.

În afară de modificările sus-amintite, e de subliniat faptul că SCLD sistemică poate afecta orice organ, dat fiind caracterul ubicuitar al țesutului conjunctiv. S-au descris astfel leziuni ale vezicii urinare, ale prostatei, uterului, cît și ale sistemului nervos. În privința modificărilor nervoase, amintim că Stava și Stein au observat la 45% din cazuri, modificări ale EEG, fără a se putea descrie vreo configurație specifică. Jablonska insistă asupra prelungirii cronaxiei senzoriale, ca un simptom primordial în diagnosticul diferențial.

Aspecte clinice particulare : primul și cel mai frecvent este debutul de tip artritico-reumatic cu semne foarte asemănătoare celor din poliartrita cronică reumatoidă, motiv ce poate crea confuzii. Alte posibilități sînt realizate prin debutul pulmonar sau digestiv-esofagian. S-a atras atenția asupra debutului cu teleangiectazii faciale, cu deosebire la femei tinere. Teleangiectaziile fac parte, dealtfel, din sindromul descris de Winterbauer sub denumirea de sindrom CRST cuprinzînd calcinoza interstițială, sindromul Raynaud, sclerodactilia și teleangiectaziile. După părera noastră și a altora, acest sindrom CRST nu este decît o variantă a sindromului Thibierge-Weissenbach, caracterizat prin sclerodermie asociată cu calcinoza subcutanată.

STARI SCLERODERMIFORME

Sclerodermul Buschke și *sclerodermia* edematoasă descrisă de Hardy pot fi considerate ca un singur sindrom, diferențe dintre ele așa cum a arătat Touraine și a subliniat Degos, fiind de ordinul nuanțelor. Observate la adulți sau la copii. (cu deosebire de sex feminin), cazurile debutează, de obicei, la câteva zile după un proces infecțios general (scarlatină, gripă) printr-un infiltrat dur și difuz situat la nivelul cefei, de unde se extinde la față, gât, torace și apoi la membrele superioare, fără a cuprinde acrele, fenomen atât de caracteristic pentru SCLD progresivă. Leziunea cutanată se caracterizează printr-o infiltrație difuză, dură și omogenă a țesutului subcutanat și a dermului, fără modificări epidermice. Infiltratul edematos-dur, conferă pielii o consistență rigidă, fața devine tumefiată, fixă, rigidă, mișcările articulare îngreunate. Evoluția e apiretică cu tendință spontană spre regresiune, uneori cu sechele regionale sau recidive. Histologic, se observă o puternică infiltrație mucinoasă a pielii.

Sclerodermul sau scleremul nou-născuților, apare în primele două luni după naștere sub forma unei indurații subcutanate, care debutează de obicei la membrele inferioare, de unde se extinde, putându-se generaliza.

Pielea devine liliachie, de consistență cirotică, uneori de aspect echimotic. Evoluția, de obicei, este fatală în 5—10 zile în stare de hipotermie. Se interpretează ca o boală infecțioasă.

Scleredemul genito-suprapubian este limitat în extindere, apare la vîrsta de 1—4 luni și e consecința probabilă a unei infecții acute microbiene. Are tendința spontană spre vindecare.

Citosteatonecroza obstetricală a nou-născuților apare sub forma unor noduli duri, limitați la zonele de traumatisme obstetricale, avînd o evoluție spre o regresiune spontană.

Porfiriea cutanată tardivă poate debuta sau poate fi însoțită uneori prin placarde de tip sclerodermic localizate mai ales la față, gât și ceafă. Scleroze locale pot să apară și la indivizii neporfirinici, după injecții de hematoporfirină urmate de expuneri la soare. După unii, alterațiile collagenului din porfiriea cutanată tardivă sînt atât de exprimate, încît porfiriea de acest tip poate fi cuprinsă între bolile de collagen. Cu toate acestea, cazurile de asociere porfirie-sclerodermie (circumscrișă) sînt rar observate.

Acrodermatita cronică atrofiantă (boala Pick-Herxheimer) poate debuta sau poate fi însoțită de placarde sclerodermice circumscrise, fie sub forma „ghetrei sclerodermice” descrisă de Pautrier sau a bandetei sclerodermice cubitale. Prezența procesului dermo-atrofiant tipic la genunchi, gambe, antebrațe, coate, ușurează însă diagnosticul diferențial.

Lichenul scleros și atrofic se diferențiază de SCLD circumscrișă prin faptul că se prezintă cu dopuri keratozice foliculare caracteristice și lipsește inelul liliachiu periferic.

Hemiatrofia facială Romberg pune probleme de diagnostic diferențial față de placardele sclero-atrofice localizate la nivelul feței. Deosebiriile constau pe limitarea mediană a procesului morbid în hemiatrofie

și prin caracterul primitiv al atrofiei, care în boala lui Romberg interesează mai ales hipodermul, mușchii și chiar oasele.

Sclerozele postinflamatorii (hipodermite difuze sau nodulare) după procese varicoase, de vascularită alergică sau paniculită, apar cu predilecție pe extremitățile inferioare, mai rar pe cele superioare excepțional pe trunchi și sint precedate sau însoțite de manifestări inflamatorii acute sau subacute.

Dermatomiozita cronică se deosebește de SCLD sistemică prin topografia afectării care interesează mai ales musculatura scheletică a membrilor de la nivelul centurii scapulare sau pelviene. Tegumentele sint afectate mai puțin decît în SCLD, cu aspecte poikilodermice („piele pestriță”), scleroză hipodermică, mialgii, mioatrofie progresivă cu scleroză și depuneri calcare. Valoarea ridicată a transaminazelor și electromiogramelor, precum și creșterea eliminării creatinei, aduc argumente decisive de diagnostic diferențial

Poliartrita cronică reumatoidă prezintă unele trăsături comune cu SCLD progresivă, ceea ce ridică probleme importante de diagnostic diferențial, cu atît mai mult cu cît, în faza de debut diferențierea poate fi extrem de dificilă. Se descriu chiar cazuri intricate. Dar în SCLD indurația tegumentară depășește vecinătatea articulațiilor, apar modificări tipice și la nivelul feții, boala Raynaud precede scleroza. Nu este însă mai puțin adevărat că în SCLD există frecvente modificări articulare, care se suprapun celor de poliartrită cr. reumatoidă, cu tumefieri articulare, deformări digitale, nodozități periauriculare etc.

Sindromul Werner, caracterizat prin debut din copilărie, deseori observat familial, se manifestă prin nanism, fizionomie senilă, extremități gracile, deformarea mîinilor și picioarelor, cu eventuale proliferări veruciforme și ulceratii cronice post-traumatice, cataractă în decada a doua de viață și modificări cutanate de tip scleros sau atrofic. Poate crea dificultăți de diagnostic.

Lista stărilor sclerodermiforme mai cuprinse ca stări morbide deosebit de rar observate: progeria, scleromixedemul Arndt-Gottron și altele. Numărul mare de tablouri clinice și varietatea manifestărilor însoțite de scleroză, permit concluzia că scleroza cutanată care constituie numitorul comun al acestor stări morbide, de fapt e o banală reacție a țesutului conjunctiv, provocată de diverse stări ce produc un drenaj nutritiv tisular ce reduce metabolismul celular, creînd stări de hipoxemie locală cu schimburi nutritive reduse.

PROGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SCLERODERMILOR

Prognosticul e favorabil în sclerodermiile circumscrise cu excepția formelor scleroatrofiante situate pe membre. În sclerodermia sistemică e rezervat, iar în formele difuze rapid evolutive este negativ.

SCLERODERMII GENERALIZATE

Sclerodermul are în general o evoluție benignă cu regresiune totală în cîteva luni, cu eventuale sechele de „celulită reduxativă“.

Sclerodermia difuză galopantă sau „malignă” are o evoluție letală în maximum 2 ani.

Scleroza sistemică progresivă se caracterizează printr-o evoluție lent-progresivă.

Prognosticul funcțional este negativ mai ales la mâini, unde apar mutilări ale vârfului degetelor, fixarea lor în semiflexiune cu redoare articulară, afectarea cavității bucale (microstomie, paradontoză), a esofagului (achalazie) care accentuează slăbirea progresivă, în care intervine mai ales enteropatia cu deficit de resorbție prin atrofia epiteliului intestinal.

Cardiopatia sclerodermică intervine hotărâtor în prognostic.

Din analizele de laborator ca elemente de prognostic se pot reține: V.S.H. accelerat (Tuffanelli și Winkelman; Clark), scăderea funcțiunilor Cs și Cq ale complementului (R. Touraine); alungirea cronaxiei senzitive (Jablonska, 1957).

Durata de viață e în funcție de atingerile viscerele: fibroza pulmonară este lentă, în schimb enteropatia cu malabsorbție are un prognostic mai rezervat. Pareza peristaltică poate duce la ocluzia intestinală. Afectarea renală e de semnificație gravă (hipertensiune malignă) anunțând o evoluție rapidă spre exitus. Toate aceste modificări pot fi mai grave decât cele cutaneo-osoase, ultimele putând fi chiar absente, cu realizarea „sclerozei sistemice fără sclerodermie” (Rodnan și Fennell, 1962).

Supraviețuirea e de 50—70% după 5 ani de la debut și de 30—50% după 10 ani (Tuffanelli și Winkelmann, 1961; Bennett, 1971). Cauza imediată a decesului în 50% e insuficiența renală (Rodnan, 1972) cu hipertensiune și insuficiență cardiacă. Alte cauze pot fi: malabsorbție cu cașexie, cancer pulmonar de tip alveolar, cancer esofagian sau gastric.

Evoluția e mai severă la bărbați decât la femei.

FORMELE LOCALIZATE

Formele localizate la o extremitate, prin atingerea musculaturii și retracție tendinoasă au un prognostic funcțional rezervat, cu stabilizare în stadiul sclero-atrofic.

Formele în „picătură”, în plăcarde se stabilizează în stadiul atrofic în 2—5 ani.

Forma de sclerodermie în plăci și plăcarde multiple are un prognostic „quo ad vitam” mai rezervat, putând antrena și modificări viscerele.

Sclerodermia nu împiedică graviditatea, care nu agravează evoluția bolii.

TRATAMENTUL

E de o eficiență relativă.

În *sclerodermia progresivă* vasodilatatoarele au o eficiență relativă (nicotinat de xantină, vitamina PP etc.). Asupra sindromului Raynaud, Degos recomandă rezerpina intravenos în doze crescând de la 0,5—2,5 mg, sub forma diluată.

Griseofulvina poate avea efecte asupra fenomenului Raynaud (500 mg — 1 000 mg) administrată timp de mai multe luni, dar în experiența noastră ele s-au dovedit moderate (Căpușan).

Hormonii progestativi (progesteronă, medroxiprogesteronă) în doze medii (1 tabletă — 2 tablete/zi) administrați conform ritmului biologic (în jumătatea a doua a perioadei dintre cicluri și suspendarea cu 1—2 zile înainte de data estimată a ciclului) poate redresa hiperfoliculinemia atât de des observată.

La accident poate apărea o metropatie hemoragică prompt influențabilă cu testosteronă.

Băile naturale sulfuroase (Herculane, Govora, Pucioasa, Harghita) au efecte evidente, cu condiția unui tratament îndelungat. La bolnavii noștri de câțiva ani, la sugestia conf. Malvássy recomandăm băi domiciliare (în vană) cu soluție sulfuroasă Ulemingsax 100 ml pentru o baie.

Partea activă e hidrogenul sulfurat, efectele sînt mai mult decît bune, cu condiția unui tratament prelungit.

Cortizonicele în doze medii corespunzător cantității de 20—30 mg prednison pe zi cu scădere treptată și menținută la 10—15 mg timp de 2—3 luni au efecte favorabile nete. Dezavantajul constă în accidentele gastrice (gastrită, ulcer cortizonic), osoase prin agravarea osteoporozei, circulatorii (în special hipertensiunea e agravată). Noi preferăm dexametazona (superprednol în doze de 2—3 mg pe zi și scădere lentă) cu suplimentare de ACTH.

Imunopresoarele de tipul azatioprinei (Imuran) sînt indicate numai în caz de nefropatie.

Antireumaticele (acid acetilsalicilic, fenilbutazonicele etc.) sînt eficiente în puseurile articulare.

Malabsorbția e favorabil influențată de preparate de enzime digestive (triferment, festal, cotazym etc.).

Intervențiile chirurgicale pe simpatic (ganglionul stelat) mult recomandate pe vremuri de Leriche și reluate la noi de prof. Brinjen și Anghelescu au efecte evidente în sindromul Raynaud dar cu mult mai în timp în sclerodermie.

În ultima vreme, ținînd seama de proporția ridicată a femeilor, experimentăm în clinică cu succes un tratament bitumoral cu medroxiprogesteronă (sau produse similare) (10 mg/zi) în perioada premenstruală și testosteron (metiltestosteron tablete) în doze mici (10 mg/zi) timp de 5 zile, în perioada postmenstruală. Această atitudine terapeutică se bazează și pe modelele experimentale elaborate de noi (vezi tabelul nr. 4).

La acestea se adaugă și băile sulfuroase cu un efect evident.

Sclerodermia circumscrisă beneficiază de tratamentul cu griseofulvină introdus pentru prima oară de noi fiind, prioritate medicală în 1966 * în doze moderate (4—6 tb. pe zi de 125 mg produs), prelungit timp de 6—12 luni cu efecte foarte evidente și cu eventuale leziuni atrofice.

* La griséofulvine dans le traitement de la sclerodermie circonscrite. Dermatologie 132:337—342 (Prof. I. Căpușan și colab.).

Acest tratament nu influențează osteoporoza subiacentă leziunilor de la nivelul craniului.

Rezultatele noastre au fost confirmate de autorii italieni pe un număr mult mai mare de cazuri și de alți autori români (prof. Vulcan P.) și străini (Degos).

De același tratament beneficiază și sclerodermul.

Scleroderma paraneoplazică (cancerul alveolar pulmonar, cancer esofagian și gastric); se semnalează după exereza chirurgicală (în caz de situație abordabilă) dar prognosticul este dictat în primul rând de evoluția neoplasmului.

LUPUSUL ERITEMATOS

Istoric: primele încercări în identificarea unui sindrom care corespunde conceptului actual de lupus eritematos (l.e.), datează din 1828 când Bielt descrie tabloul clinic „Dartre rongéante qui détruit en surface” urmat de Cazenave (1851) care a folosit pentru prima dată termenul de lupus eritematos, în intenția de a-l deosebi de lupusul tuberculos (vulgar) ambele boli distrugând cu predilecție fața ca „mușcătura de lup”. Kaposi (1869—72) a izolat cele două forme de l.e.: cea cronică și cea „acută diseminată”, cu mențiunea că forma cronică e mult mai frecventă. Besnier (1880) atrage atenția asupra participării renale și cardiace, iar Jadassohn (1904) semnalează posibilitatea de trecere de la formele cronice spre cele acute, trasând astfel ipoteza unicității, fapt care de atunci este menținut în discuție (Veiel). Cercetările imunologice din ultimul timp au lărgit foarte mult sfera cunoștințelor, iar medicația a realizat de asemenea importante progrese.

Definiție: l.e. este încadrat și în prezent în bolile de collagen, intrucît majoritatea secvențelor patologice au loc în țesutul conjunctiv (derm, vase, viscere). Maladia e un prototip pentru bolile de autoagresiune în care, factori plasmatici și celulari cîștigă valențe patologice, ce induc variate conflicte autoimune. Afecțiunea face parte din inflamații, dar evoluția nu are loc prin „restitutio ad integrum” ci prin scleroatrofie conjunctivă și atrofie epitelială, cu reducerea calităților funcționale ale organului sau organelor lezate. Formele cronice cu deosebire cele cu determinări cutanate, fără participare umorală sau viscerală difuză, au o evoluție benignă, producînd numai desfigurări ale feții. Formele „sub-acute” și „acute” au alura unei boli subfebrile sau febrile, cu evoluție ondulantă, în care manifestările cutanate secondează pe cele viscerale și mai ales pe cele imune, ultimele de importanță primordială.

E de reținut că formele localizat-cutanate pot prezenta pe parcurs semne de visceralizare, după cum reiese din statistici ample (Colțoiu), circa 10% din bolnavi prezentînd această posibilitate clinică, iar din punctul de vedere al reacțiilor imune, proporția se ridică la valori și mai mari.

În acest sens, merită a fi relevat testul de „lupus-band”, reacție histo-imunologică care pune în evidență precipitate de imunoglobuline și complement (complexe imune) la nivelul joncțiunii epidermo-dermice,

care e pozitiv chiar în pielea normală a bolnavilor de l.e. acut sau sub-acut și prezent numai în leziunile cutanate de l.e. cronic-localizat (Burnham).

Fenomenul nu e corelat cu titrul AAN și e puțin influențat de tratamentul cu cortizonice. El nu este strict specific, întrucât a fost observat și în pielea din acneea rozacee, în sclerodermie, sindr. Sjögren, myastenia gravis cât și în porfirii.

Examenul electronomicroscopic artă în l.e.s. atât în pielea afectată cât și neafectată, depuneri de proteine la nivel de joncțiune dermoepidermică (de către partea dermică), asemănătoare cu depunerile din leziunile capilarelor glomerulare de tip „wire loop” (Rowell).

Interrelațiile endocrino-imune au un rol patogenetic deosebit, întrucât hiperfoliculinia (prezentă aproape în toate cazurile de l.e. acut sau subacut la femei) joacă cu certitudine un rol de promovare în declanșarea proceselor de natură imună, precum și în întreținerea lor, ca și în alte colagenoze difuze (cu excepția periarteritei nodoase).

Datorită efectului stimulator al configurației hormonale sus-amintite, l.e. este mult mai frecvent observat la femei decât la bărbați. Proporția pe statistici mari e de 6 femei la 4 bărbați în formele cronice și de 9/1 în formele febrile.

Vîrsta de debut în majoritatea cazurilor e de adult tînr (90%), dar se cunosc cazuri cu debut în frageda copilărie ca și în senescență (Dimitriu).

Clasificări

Reproducem după Colțoiu (x) și Geavlete (x) unele clasificări propuse mai recent :

I. Duperrat distinge :

Grupa 1 : l.e. cronic cutanat localizat (de obicei la față), cu 2 forme: l.e. fix sau discoid (staționar sau foarte lent evolutiv) și forma de lupus centrifug (cu extindere mai rapidă și cu manifestări inflamatorii mai accentuate).

Grupa 2 : l.e. cronic cutanat cu leziuni pe multiple regiuni tegumentare.

Grupa 3 : l.e. diseminat subacut (subfebrilități, VSH crescut) cu leziuni cutanate diseminate și participare imună și generală discretă.

Grupa 4 : l.e. diseminat acut (sistemic) cu alura unei boli febrile acute recidivante, leziuni cutanate diseminate dar mai puțin specifice și o participare acutoimună importantă.

II. Dubois acceptă o clasificare aproximativ identică, dar introduce în fiecare grupă, forme fără modificări sistemice și cu modificări sistemice :

1. L.e. discoid fix :

- a. fără manifestări sistemice (clinice sau biologice) ;
- b. cu manifestări sistemice subiective (artralgii, oboseală) sau alte obiective, clinice sau biologice.

2. L.e. discoid generalizat (diseminat-cutanat) :

- a. fără manifestări clinice sau biologice ;
- b. cu manifestări sistemice (clinice și biologice)

3. L.e. sistemic :

- a. forma fulminantă (mortală pînă la apariția corticoterapiei) ;
- b. în puseu acut (hiperpiretic) cu prezența tuturor semnelor biologice ;
- c. cu evoluție subacută dar cu semne sistemice și biologice minime și cu evoluție favorabilă ;
- d. cronic, cu evoluție prelungită ;
- e. diverse sindroame de „graniță” ca artrita reumatoidă plus celule LE sau hepatita lupoidă.

III. *Haserick* propune în 1967 o nouă clasificare care caută să asambleze și stările de latență, cu stigmat biologice :

Grupa 1 : corespunde „*diatezei lupice*” în care bolnavii nu prezintă modificări cutanate sau viscerale, dar în care unele date de laborator sau anamnestice pozitive sugerează posibilitatea unei boli lupice :

a. Teste de laborator : celule LE, factori antinucleari cu titrul de peste 1/80, reacții false de sifilis (floculare), testul Coombs pozitiv, hiper-gamaglobulinemia, VSH accelerată, anemii fără cauze aparente, test Latex pozitiv etc.

b. Anamneza decelează în antecedente pleurezii, fotosensibilitate, purpură, anemie hemolitică, reumatism poliarticular sau artrite sau chiar le. în familie. Ar corespunde unei „stări predispozante”.

Grupa 2 : l.e. cutanat fără participare sistemică, avînd 3 tipuri :

Tipul A (formă atipică) cu plăci congestive proeminente unice sau multiple, lipsite de descuamatie, iar histologic fără degenerescența hidropică a celulelor din stratul bazal al epidermului. Corespunde „infiltratului limfocitar benign” (Jessner-Kanoff) și unor forme de fotodermatoză cronică polimorfă ;

Tipul B : l.e. discoid tipic inclusiv forma profundă și buloasă ;

Tipul C : forma eritematoasă.

Grupa 3 : l.e. cu participare sistemică umorală și viscerală, cu leziuni cutanate specifice fie (a) cu plăci discoide cutanate localizate sau răspîndite pe mai multe regiuni de piele și (b) cu plăci eritematoase (discrete, moderat congestive pînă la o congestie severă cu edem local).

Grupa 4 : l.e. sistemic, fără leziuni cutanate specifice, bolnavii prezentînd următoarele posibilități de manifestare :

a) cutanat : fotosensibilitate, urticarie, alopecie, vascularită, purpură (trombopenică-idiopatică) ;

b) anemie, leucopenie, trombocitopenie, disproteinemie ;

c) neuropsihice : epilepsie, polinevrită, modificări de caracter ;

d) gastrointestinale : colită ulceroasă, hepatită lupoidă ;

e) locomotorii (musculoarticulare) artrite unice sau multiple, astenie musculară exprimată ;

f) renale (glomerulonefrită acută sau cronică) ;

g) pleuropulmonare ;

h) colagenoze mixte (sclerodermie cu cel. LE, dermatomiozită cu cel. LE) ;

i) cardiovasculare ;

j) senzoriale (oculare, acustice) ;

k) endocrine și alte manifestări.

Consiliul medical britanic a elaborat în 1961 un ghid orientativ de criterii pentru orientarea diagnosticului (Rowell) :

1. Criteriu obligator : VSH peste 20 mm la o oră ;
2. Criterii majore : erupție cutanată compatibilă cu dg. de l.e.s., leucopenie sub 5000, prezența factorului LE ;

3. Criterii minore : artralгии sau efuziuni articulare, serozită sau poliserozită, febră peste 37,2° ondulantă, modificări retiniene, proteinurie.

Asociația americană de reumatologie (ARA) a propus în 1971 următoarele criterii preliminare de încadrarea unui caz în l.e.s., dintre care consideră ca necesară prezența a cel puțin patru elemente :

1. Eritem facial plat sau elevat, fie în „vespertilio“ fie diseminat pe proeminențele malare sau pe dosul nasului ;

2. Placard de lupus discoid cu eritem, hiperkeratoză și atrofie cu orice localizare ;

3. Fenomen Raynaud ;

4. Alopecie difuză cu instalare și evoluție acută ;

5. Fotosensibilitate ;

6. Ulcerații superficiale în gură sau în nas ;

7. Artrită deformantă interesând una sau mai multe articulații periferice (dureri la mișcare, tumefieri, efuziuni) ;

8. Prezența cel. LE (la 2 examinări) ;

9. Teste serologice false pentru sifilis (teste de floclulare) ;

10. Proteinurie de peste 3,5 g/zi ;

11. Cilindri urinari hematoci, granuloși sau tubulari ;

12. Pleurită și/sau pericardită ;

13. Psihoză și/sau convulsii (prezente sau în anamneză) ; în absența azotemiei ;

14. Unul sau mai multe din următoarele elemente : anemie hemolitică, leucopenie sub 4000, trombocitopenie.

ASPECTE CLINICE-CUTANATE

Manifestările cutanate ale l.e. cronic sînt descrise în mod clasic ca fiind compuse din trei elemente semiotice :

a. *Congestia* (eritemul), deseori cu o nuanță violacee de stază post-capilară, mai manifestă la periferia plăcilor, în lupusul acut congestia e intensă și mai inflamatorie. Uneori în acest teritoriu se observă și teleangiectazii.

b. *Scuamele* care se produc printr-un proces de hiperkeratoză și ca atare sînt foarte aderente, determinînd sîngerări la dezlipirea lor. Ele se disting și prin faptul că pe fața lor profundă se observă prelungiri filiforme scurte (ca niște spini), corespunzătoare hiperkeratozei care se prelungește și în orificiile foliculare.

c. *Atrofia*, care e primară (nefiind precedată de lipsuri de substanță) și care interesează primar dermul (l.e. fiind o colagenoză) și secundar epidermul. În zona atrofică pot apărea leziuni de recidivă, eritematoscuamoase punctiforme sau mai mari, în plăci), care complică aspectul clinic clasic.

Cele trei semne cutanate, clasic sînt descrise ca apărînd concentric : la periferia plăcilor congestia, spre centru zona scuamoasă iar central zona atrofică. Forma clasică este însă foarte frecvent modificată prin predominanța unuia sau altuia din elementele semiotice descrise, fie prin recidivele din zona atrofică, deja descrise.

1. **L.e. cronic centrifug** : se prezintă ca o afecțiune pur cutanată, constituită din plăci (mai mici) sau placarde (mai mari) net delimitate, ușor proeminente, suprafața lor fiind congestivă cu o tentă violacee de stază. Localizarea lor electivă e pe față (unde poate realiza placardul de „vepertilio“ (liliac cu aripile întinse, corpul corespunzînd nasului, aripile regiunilor malare), dar poate fi și pe pavilionul urechilor, gît, decolteu etc.) respectiv pe toate suprafețele expuse radiațiilor solare. Apariția unor leziuni palmare și de capilarite ectaziate periunguiale semnaleză posibila virare spre sistematizare (fig. 249).

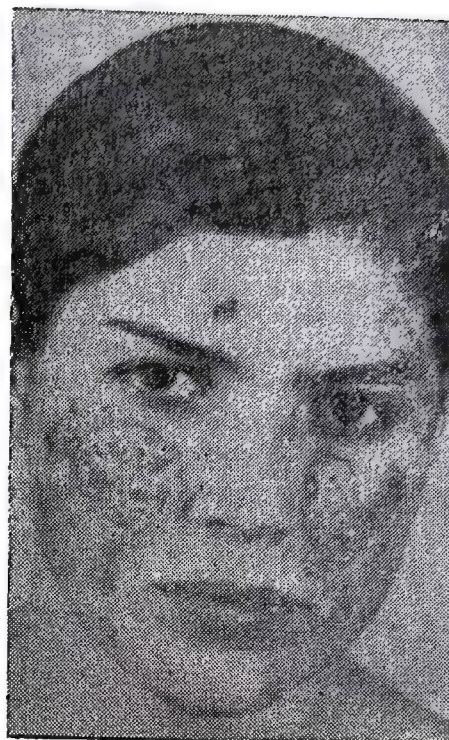


Fig. 249. — Aspect clinic dermatomiozită

L.e. cronic discoid prezintă puseuri de exacerbare primăvara și vara.

Cele trei componente semiotice ale plăcilor : eritem, scuame aderente și atrofie interstițială, pot predomina una față de cealaltă, determinînd variate forme clinice :

a. **Infiltratul limfocitar „benign“** (Jessner-Kanoff), caracterizat prin papule sau mici plăci eritematoase, lipsite de atrofie eventual cu o foarte discretă descuamație. Apariția sezonieră, dispoziția predilectă pe dosul nasului și regiunile malare, frunte, temple sînt elementele clinice care apropie acest sindrom de l.e. discoid, de care se apropie și histologic prin prezența unei discrete hiperkeratoze (care poate fi absentă) și se deosebește prin absența degenerescenței hidropice a stratului epidermic bazal. Prezența unui infiltrat limfocitar/perivascular (uneori discret) sau difuz în dermul subpapilar constituie încă o trăsătură comună cu l.e., ca și efectul terapeutic al antipaludicelor și al cremelor cu cortizonice fluorinate.

b. **L.e. tumid (Gougerot)** prezintă predominanța congestiei și a edemului dermic (superficial) care dau naștere la proeminarea „tumidă“ a placardelor (care sînt elevate „în platou“), scuamele sînt discrete, atrofia lipsește, regresivitatea e completă. În unele cazuri, această formă poate îmbrăca aspectul unor plăci în configurații bizare, semiciclice, în arabescuri etc. (fig. 250).

Regresivitatea prin terapia actuală e completă dar recidivele sînt anuale.

c. **L.e. teleangiectazic** e mai rar observat, suprafața e discret atrofică și presărată de teleangiectazii, keratoza e discretă.



Fig. 250. — Aspect clinic dermatomiozită

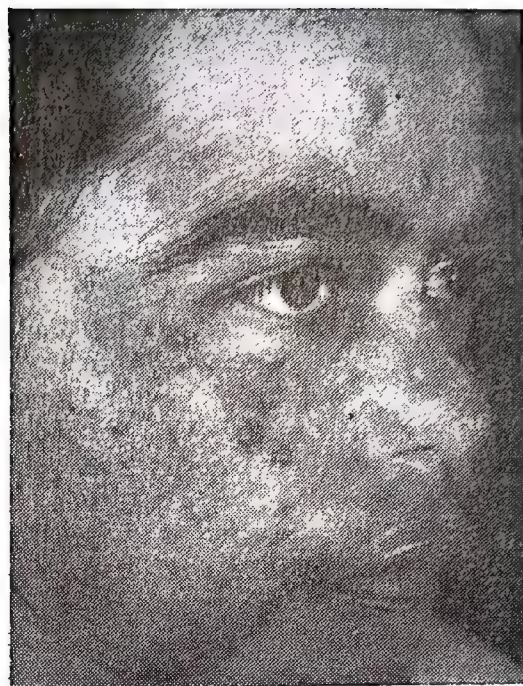


Fig. 251. — Aspect clinic dermatomiozită

d. *L.e. seboroid* localizat pe frunte, șanțurile nasogeniene, menton, perioral este o formă dificil de deosebit de eczematida seboreică și de psoriazisul cu leziuni seboroide (fig. 251).

e. *L.e. punctat (Veiel)* e constituit din leziuni papuloase cu centrul deprimat acoperit de scuame aderente, fiind cointereseată fața și eventual părțile descoperite.

f. *L.e. comedonian* este foarte rar observat și se caracterizează prin dopuri cornoase foliculare fără eritem care imită comedoanele din acnee dar aceste „pseudocomedoane“ nu sînt constituite din sebum ci din mase cornoase. Dispoziția lor în vespertilio, evoluția sezonieră, aspectul histologic pledează pentru un l.e. cronic (fig. 252).

g. *L.e. profund* realizează un aspect cu totul particular, descris de Kaposi și studiat mai recent de Irgang, în care sub placardele lupice se percep nodozități, care la examenul histologic se dovedesc a fi compuse din limfocite, la care se adaugă degenerescența prin rezorbție a celulelor grase din hipoderm. După rezorbția infiltratelor rămîn depresiuni atrofice adînci. Hipergamaglobulinemia poate fi ridicată imitînd aspectul imunologic al plasmocitomului.

Cel puțin 30% din cazurile de l.e. discoid au anomalii sanguine: VSH accelerat, leucopenie, anemie, trombocitopenie și FAN (factori antinucleari).

h. *L.e. ulcerat* apare predilect la nivelul pielii păroase a capului, însoțind placardele alopecice tipice.

2. *L.e. „fix“* se prezintă sub forma de plăci și/sau placarde predominante pe față, în care eritemul e redus la un chenar subțire periferic,



Fig. 252. — Aspect clinic dermatomiozită



Fig. 253. — Aspect clinic dermatomiozită

iar partea cea mai mare a leziunii e constituită din teritorii hiperkeratozice cu scuame aderente, alternate cu mici zone de atrofie. Se caracterizează printr-o extindere periferică foarte lentă (fig. 253, fig. 254).

ASPECTE PARTICULARE „REGIONALE” DE CONFIGURAȚIE CUTANATĂ

a. *Pielea păroasă a capului* e relativ frecvent cointereseată, îmbrăcînd un aspect particular de plăci sau de placarde alopecice și atrofice, cu o margine eritematos-violacee relativ îngustă (1—2 mm), în care se pot distinge dopuri keratozice folliculare. În formele febrile de lupus, se observă mai ales o cădere masivă de păr, cu alopecie difuză.

În formele de l.e. profund, la nivelul zonelor de alopecie pot apărea ulceratii persistente, influențabile numai prin infiltrații locale cu cortizonice.

b. *Mucoasa bucală*: marginea liberă a buzelor (cu predilecție cea inferioară) e frecvent afectată. De cele mai multe ori cheilita lupică e asociată unui l.e. tipic, caz în care diagnosticul e relativ facil (fig. 255).



Fig. 254. — Aspect clinic dermatomiozită



Fig. 255. — Aspect clinic dermatomiozită



Fig. 256. — Aspect clinic dermatomiozită

Mai rar, poate să apară ca o manifestare izolată (incipientă). Leziunile se disting în formele cronice prin mici teritorii (plăci) eritemato-scuamoase presărate de teleangiectazii, uneori spontan sîngerînde, alteori sîngerarea fiind provocată de dezlipirea scuamelor (fig. 256). În formele febrile apare o congestie difuză cu scuame fine, parțial detașate, parțial aderente, cruste hemoragice, fisuri, teleangiectazii sîngerînde.



Fig. 257. — Aspect clinic dermatomiozită

Mucoasa bucală propriu-zisă e rar afectată în formele cronice, în schimb participă în formele febrile („acute“), prin apariția de bule urmate de eroziuni sîngerînde, depozite gleroase în gură și o limbă foarte încărcată.

c. *Palmele și (mai rar) tălpile* pot fi cointerestate prin variate aspecte morbide : în formele cronice pot apărea plăci congestive, net delimitate uneori teleangiectazice situate pe pulpa degetelor, eminența tenară sau hipotenară, rareori discret atrofici și descuamative. Scuamele sînt aferente și la dezlipire produc sîngerări. În formele febrile, eritemul palmar și plantar este mai difuz delimitat, e foarte intens violaceu și lipsit de scuame (fig. 257).

Periungheal și mai ales supraungheal, pot apărea teleangiectazii prin capilare, proliferativ-dilatate, cu o fragilitate uneori de tip purpuric, care sînt interpretate de către dermatologii anglosaxoni ca un semn de visceralizare (Braverman).

Pot apărea pe fondul teleangiectazic și hemoragii punctiforme și chiar ulceratii gangrenoase ale pulpei degetelor, apărute insidios. Falan-gele osoase distale pot prezenta fenomene de osteoliză asemănătoare cu cele din sclerodermia progresivă sistemică. Pot apărea și simptome de eritromelalgie.

d. *Condropsia auriculară*: excepțional l.e. în formele sale „sub-acute” produce atrofii primitive (neprecedate de ulceratii) care apar ca „știrbituri” ale cartilajului helixului, precedate de noduli de tipul per-nooanelor sau a condropsiei nodulare a helixului, descris de Winkler. (fig. 258).

3. **Lupusul sistemic** se prezintă sub două forme „polare” (extreme) între care însă delimitarea este confluentă :

a. *L.e. cronic cu plăci diseminate*, formă rar observată. Topografia tipică cu leziuni pe față poate lipsi, apar însă plăci și placarde pe torace, dosul mâinilor, antebrațe, regiunea sacrală, genunchi, regiunea acheliană și pe pielea păroasă a capului (alopecie difuză sau leziuni în plăci). Starea generală e conservată, VSH moderat accelerată, temperatura e normală, celulele LE apar intermitent. Predomină descuamația cu scuame lame-lare aderente, eritemul, teleangiectaziile și atrofia.

b. *L.e. sistemic „subacut”*, cu leziuni caracteristice predominant congestiv-tumide cu topografia tipică pe față și părțile descoperite, dar cu leziuni cutanate diseminate și pe alte părți : toracele (în special decol-teul) (fig. 259) pielea păroasă a capului, dosul mâinilor, antebrațele, reg. sacrală, genunchii etc. Leziunile sînt de tipul plăcilor net delimitate, cu descuamație mai fină, predominînd modificările de tip vascular-conges-tiv edematos și mai puțin cele atrofice. Participarea sistemică este pre-



Fig. 258. — Aspect clinic dermatomiozită

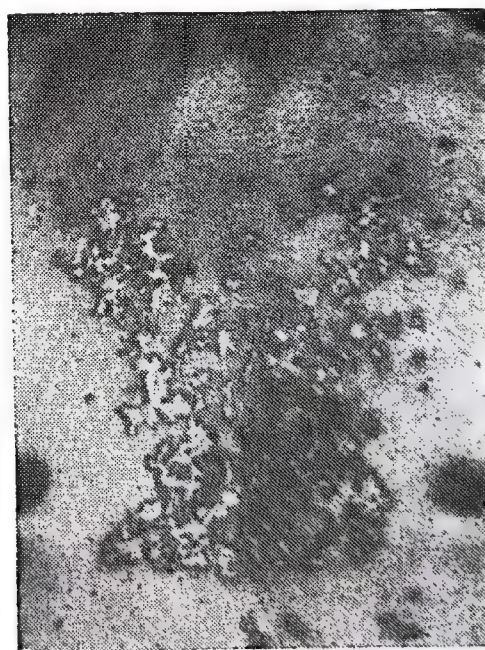


Fig. 259. — Aspect clinic dermatomiozită

zentă în grad variat (VSH accelerat, hipergamaglobulinemie, anemie, celule LE, AAN, test latex pozitiv etc.) erupția e însoțită de subfebrilități, stări de astenie, curbatură etc.).

c. *L.e. „acut“* (în condițiile actuale e mai corect a se spune „în puseuri acute“) care corespunde perfect și denumirii de „lupo-eritemato-viscerită-malignă“. Numai 75% din bolnavi prezintă manifestări cutanate tipice și numai 25% prezintă un debut cutanat tipic (Dubois). În 10% l.e.s. complică evoluția unui l.e. discoid, mai ales de tip centrifug.

Leziunile cutanate au o localizare pe suprafețele tipice, deseori debitează pe față prin plăci eritemato-scuamoase superficiale, „în vespertilio“ dar cu eritem intens și o descuamație mai fină, uneori cu pete hemoragice. Alteori, descuamația e abundentă și alternată cu leziuni hemoragice (fig. 260, fig. 261, fig. 262).

Atrofia cutanată poate absenta ori apare lent, în cursul sau după terapia specifică. Evoluția e în puseuri, determinate de infecții intercurrente (viroze respiratorii, stressuri fizice sau psihice), graviditate, expuneri prelungite la soare. Pot fi prezente și fenomenele de vascularită necrotică (ulcerații necrotice) sau de „livedo reticular“ (fig. 263) (piele marmorată cu o rețea violacee) cu localizări atipice, pe spate, gambă etc.) precum și fenomenul Raynaud. Alopecia difuză este aproape obligatorie. Ca manifestări cutanate rare, se menționează o pigmentație difuză, eventual cu arii depigmentate (Colțoiu), ulcere de gambă sau ulceratii gangrenoase paramaleolare (Conu, Nicolaescu).

HISTOPATOLOGIA MODIFICĂRILOR CUTANATE

1. **Lupusul eritematos cronic** se prezintă cu modificări epidermice și dermice tipice. Epidermul în general e subțiat iar stratul bazal prezintă numeroase celule vacuolizate și realizează așa-numita „degenerescență hidropică“, ultima fiind însă insuficient de semnificativă pentru diagnostic (fig. 264).

În zonele de atrofie manifestă clinic, epidermul e foarte subțire (2—5 rânduri de celule), cu degenerescența hidropică evidentă. Scuamele corespund unui proces de hiperkeratoză, care în formele cronice devine manifestă și pe plan clinic, hiperkeratoză care se continuă și în orificiile foliculare, unde realizează adevărate „dopuri cornoase“, considerate quasi-specifice. Hiperkeratoza în general și cea foliculară în particular, lipsește sau e minimă, în formele acute.

Demul prezintă o vasodilatație, uneori cu dilatații importante (forma teleangiectazică). Uneori se constată și dilatații ale limfaticelor. Se remarcă lipsa modificărilor obliterative ale vaselor dermice profunde și un edem al dermului superficial. În mod constant apare un infiltrat predominant limfocitar, perivascular și perianexial. Degenerescența fibrinoidă se regăsește rar, sub forma „corpusculilor hialini“ subepidermici sau din teritoriile edematoase. În formele cronice degenerescența fibrinoidă poate lipsi. La colorația PAS membrana dermo-epidermică apare îngroșată.

Aspectul descris suferă unele variații în raport cu forma clinică a l.e. cronic-cutanat : în lupusul tumid predomină congestia și edemul, iar



Fig. 260. — Aspect clinic dermatomiozită



Fig. 261. — Aspect clinic dermatomiozită



Fig. 262. — Aspect clinic dermatomiozită

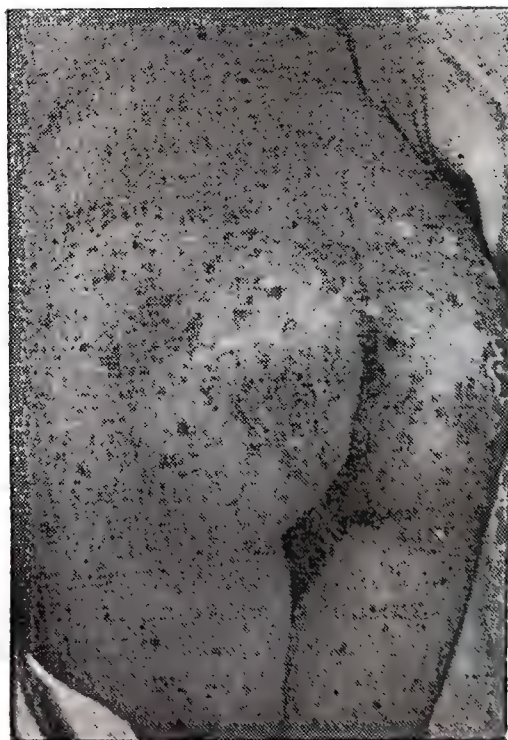


Fig. 263. — Aspect clinic dermatomiozită

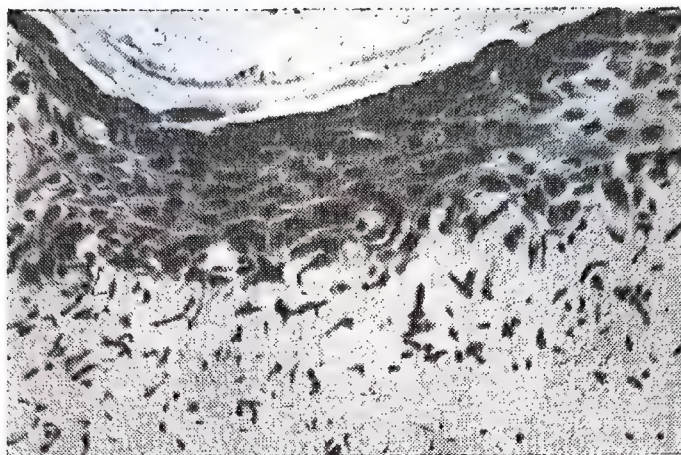


Fig. 264. — Aspect clinic dermatomiozită

infiltratul dermic e mai polimorf (plasmocite, histiocite), lupusul profund se caracterizează prin noduli hipodermici constituiți mai ales din limfocite, pe lângă care se pot observa și plasmocite și histiocite.

2. **Lupusul „subacut“** numit mai nou și tranzițional sau „intermediar“ (Rowell), se caracterizează prin predominanța congestiei și a edemului dermic, iar histologic prin accentuarea degenerescenței hidropice a celulelor epidermice bazale.

Atrofia epidermică e mai discretă, în formele cu evoluție prelungită poate însă apărea lent. Hiperkeratoza (scuamele) poate fi numai schișată iar infiltratul celular dermic e redus. Degenerescența fibrinoidă e prezentă.

3. **În lupusul eritematos sistemic** aspectele histologice cutanate sînt variate, în general ele se suprapun cu cele observate în l.e. subacut, cu deosebirea apariției semnelor de vascularită (capilarită) cu edem și focare hemoragice, cu depuneri dermice de fibrinoid. Ele debutează cu aspecte histologice atipice, dar care cu timpul devin caracteristice. Manifestările cutanate în formele cronice sînt provocate mai puțin de vascularită urmate de depuneri de complexe imune, și mai mult printr-un mecanism imuno-celular mediat prin limfocite. Complexele imune depuse în bandă joncțională dermo-epidermică apar numai după o evoluție de peste 6 luni (Braverman).

MANIFESTĂRI SISTEMICE GENERALE ȘI FOCALE

1. **Febra** apare mai ales în l.e.s., subfebrilități pot apărea însă și în l.e. cronic și subacut. În l.e.s. febra e totdeauna prezentă și e ridicată în puseul evolutiv, fiind de obicei de tip remitent sau continuu (38—40°). Apariția și menținerea ei sub tratament e un semn de gravitate. Ea e influențată de cortzonice și mai puțin de antipiretice.

2. **Manifestări vasculare și cardiace** : fenomenul Raynaud e prezent în 10—30% din cazuri. Poate fi un semn premonitor sau de acompaniament pentru toate formele de lupus. Cu mult mai rar se observă eri-

tromelalgia, cu dureri, învinetirea extremă a membrelor (mai ales superioare) și cu pulsații arteriale accentuate. Pot apărea și „pernioane” (leziuni de tipul degerăturilor cronice localizate) pe degete, genunchi, călcâie.

Urticaria poate însoți l.e.s. în faza de activitate, mai rar s-au semnalat fenomene interpretabile ca angioedeme produse probabil de precipitate imune (complexe). Purpura poate fi expresia unei trombocitopenii autoimune, a unei angeite lupice, dar poate să apară și ca o complicație a terapiei steroidice prelungite (Braverman). Angiopatia lupică difuză se manifestă în circa 10% din cazuri, printr-un livedo reticulat și cu eventuale ulceratii necrotice. Pot apărea și tromboflebite recidivante primare sau post-cortizonice.

Manifestările cardiace sînt variate și determinate de afectarea componentelor anatomice majore (endocard, miocard și pericard).

Endocardita verucosă abacteriană (Sindr. Libman-Sacks), caracterizată prin noduli de consistență fermă, patognomonici, cu un diametru de 0,1—0,5 cm, aderenți de valcule, mai frecvent fiind observate la orificiul mitral sau aortic cît și pe corzile tendinoase și mușchii papilari. În unele cazuri se pot suprapune și simptomele endocarditei bacteriene. Corpusculii Gross sînt prezenți în aceste vegetații. În general constituie o manifestare morbidă mai rar observată. Are o semnificație clinică gravă, stetacustic e foarte dificil de surprins: rareori se percepe un suflu presistolic apexian cu propagare axilară sau un suflu diastolic.

Modificările ECG sînt variate: pot apărea defecte de conducere (bloc atrioventricular, bloc de ramură etc.) sau un traseu hipovoltat, cu creșterea intervalului P-R sau Q-T, unda T aplatizată sau inversată (Talbot).

Miocardita este frecvent observată, cu o posibilă cardiopatie congestivă.

Pericardita poate fi uscată sau exsudativă, cu prezența inconstantă a celulelor LE în exsudat. Pericardita deseori e acompaniată de poliserozita lupică (pleurezie bilaterală, peritonită exsudativă, meningita și/sau artrita cu revărsat lichidian).

Hipertensiunea arterială e consecința nefropatiei lupice avansate.

Insuficiența cardiacă apare în stadiul final, sau episodic în cursul evoluției bolii, cu o alură de obicei dramatică de „asistolie febrilă”, cu modificări ECG minore și cu o mărire discretă a inimii.

3. Manifestări nervoase: în majoritatea lor ele sînt secundare angeitei și microangeitei lupice. Ele pot îmbrăca variate aspecte de la absențe (echivalente) epileptice, la crize de „grand mal”, confirmabile electroencefalografic. Frecvent apare neuropatia periferică, excepțional o mielită transversă cu monoplegii, diplegii sau chiar tetraplegii. O complicație excepțională e infarctul hemoragic cerebral, cu o simptomatologie pseudotumorală. Mai rar poate apărea simptomatologia unei meningite seroase abacteriene.

Manifestările oculare sînt cu preponderență vasculo-nervoase: edem papilar, hemoragii retiniene, microangiopatie cu exsudate floconoase în „fulgi de vată”, edem papilar sau chiar tromboza venei centrale. Frec-

vent se constată în urma vascularitei retiniene pete albe-găbui, descrise sub denumirea de „corpusculi citoizi” (cytoid bodies), corespunzător ariilor de degenerescență retiniană. Ca manifestări mai puțin specifice se cunosc: conjunctivita, episclerita și eroziunile corneene (Talbot), sau/și mai rar uveita.

Ele nu sînt specifice, putînd fi observate și în dermatomiozită. Frecvența angeitei central-nervoase e apreciată între 75% (Johnson și Richardson) și 25% (Dubois), avînd o evoluție proliferativ-destructivă, cu infarcte în substanța nervoasă și în retină, produse de agregate prin complexe imune, care au fost regăsite și în LCR (complexe ADN-anti-ADN). *Simptomele psihice* dominante sînt depresia, anxietatea, schimbările de personalitate, confuzii, halucinații, rar ajungînd pînă la demență. Simptomele neuropsihice sînt importante la copii. Purice și Domșa, incluzînd întreaga simptomatologie neuropsihică, constată prezența ei la 85% din bolnavi (pe 74 cazuri) dar a formelor majore numai în 10% (epilepsie, meningism, nevrite, psihoze și psihopatii).

4. Manifestări pleuro-pulmonare: pleurezia uscată sau seroasă (de obicei bilaterală) este una din manifestările clasice, dar se pot constata și infiltrate pulmonare situate mai ales în ariile pulmonare bazale, vizibile mai ales radiografic și mai puțin radioscopice, însoțite variabil de febră. Pot apărea episoade congestive simulînd o viroză respiratorie.

Spre deosebire de pneumopatia din scleroza sistemică progresivă pneumopatia lupică răspunde favorabil la tratamentul cu cortizonice.

Pneumopatia lupică este nespecifică, fiind cauzată mai ales de infecțiile intercurrente pe fondul unei deficiențe imune.

5. Manifestări din partea aparatului digestiv sînt de asemenea proteiforme: inapetență, grețuri, vărsături, semnele unei peritonite seroase sau ale unui sindrom dureros acut imitînd o colecistită, apendicită, cu febră dar fără leucocitoză sau chiar cu o leucopenie. Pot apărea diaree intermitente. Mai tipice sînt semnele unei vascularite sistemice cu manifestări abdominale cu melenă, semnele unui infarct mezenteric sau de ileus paralytic.

Hepato-splenomegalia discretă este frecventă.

Afectarea biochimică a ficatului e frecventă, realizînd fie tabloul „hepatitei lupice” (cînd însoțește un lupus tipic) fie a unei „hepatite lupoide”, cînd manifestările cutanate lipsesc („lupus sine lupo”), dar există sindromul biochimic, ultima eventualitate fiind caracteristica femeilor tinere. În ambele cazuri, afectarea e specifică pentru femei din decada 3—4, iar constelația biochimică arată atît prezența unui „sindrom inflamator” (VSH accelerat, hipergamaglobulinemie) cît și ale sindromului de „citolică” (transaminaze crescute). Prezența cel. LE are o importanță deosebită.

6. Nefropatia lupică apare în circa 50% din cazurile de l.e.s., manifestîndu-se la început sub forma unei proteinurii cu hematurie și cilindurie, deci cu semnele unei glomerulonefrite. Evoluția ei este progresivă, cu hipertensiune și azotemie cu un întreg cortegiu simptomatic (hiperproteinurie, edeme, modificări de fund de ochi). Cele mai caracteristice leziuni se regăsesc în glomeruli la început numai o parte din ei fiind atinși (glomerulita în focare). Endoteliul capilar și celulele intercapilare prezintă o proliferare, îngustînd lumenul capilar. În formele

evolutive avansate, se observă focare de necroză a anselor de capilare, cu depuneri de fibrinoid. Ansele capilare sînt îngroșate datorită degenerescenței fribrinoide, răsucite, în formă de „fire de sîrmă” (wire loop). Mai sînt menționate: aderența anselor capilare de capsula Bowman, infiltrația limfocitară periglomerulară cu plasmocite și limfocite. Corpusculii hematoxilofili se regăsesc mai rar, mai ales de la introducerea terapiei cortizonice (Dimitriu).

Manifestările de mai sus au devenit binecunoscute mai ales de la introducerea puncției bioptice renale, fiind catalogate ca de glomerulită simplă cu hialinizare, necroză fibrinoidă și aspecte de depuneri de complexe imune sub- și extramembranoase, realizînd „anse de sîrmă” pînă la glomerulonefrita sclerotizantă cu deznodămînt fatal (Georgescu).

Complicația renală, alături de cea cerebrală, e de un prognostic foarte sumbru.

7. Suferința aparatului locomotor : predomină simptomele articulare care sînt prezente în cel puțin 85% din cazuri. Ele pot apărea atît la debut cît și în cursul evoluției. Manifestările îmbracă un evantai larg de la simple artralгии pînă la artrite inflamatorii mono- sau poliarticulare acute, cu un revărsat seros abacterian pînă la cel purulent și bacterian. Manifestările sînt rezistente la tratamentul cu salicilați, și produc alterații osoase numai în cazuri rare, cînd imită poliartrita reumatoidă. S-au semnalat și costocondrite dureroase sau noduli reumatoizi.

Manifestări osoase : sînt semnalate numeroase cazuri cu necroză osoasă aseptică (aprox. 5% din cazurile mai recente — după Rowell), produse prin obliterări vasculare simetrice (de ex. necroza septică a capului femural). În producerea lor nu poate fi exclusă cortizonoterapia, dar se mai cunosc cazuri de scleroză osoasă parculară sau de chisturi osoase ale mîinii sau ale picioarelor, independente de cortizonice (Rowell).

Musculatura participă cu semne de miozită difuză (mialgii), evidențiable și prin electromiogramă, prin histologie și probele biochimice (T.G.O. creatinfosfochinază). De remarcat că multe din aceste cazuri fac parte din sindromul de colagenoză intricată (sindr. Sharo), și că ele au fost recunoscute de Gougerot în urmă cu mai multe decenii sub eticheta de „l.e. miastenic”.

8. Manifestări hematologice : anemia normocromă e frecventă, cea de tip hemolitic e mai rar observată (circa 5%). Ea e produsă prin autoanticorpi antieritrocitari (Coombs pozitiv) cu splenomegalie și o frecventă pancitopenie. În splină, arterele prezintă o vascularită urmată de o fibroză concentrică („în foi de ceapă”).

Anemia poate fi acompaniată de o trombocitopenie autoimună manifestată prin erupții purpurice și modificarea alurei erupției cutanate de lupus care devine hemoragică. Splenectomia poate rezolva situația, dar sînt cunoscute cazuri în care evoluția lupusului e agravată (Braverman).

IMUNOPATOLOGIA LUPUSULUI ERITEMATOS

L.e., prototip de boală prin autoagresiune, are la bază dereglarea sistemului imun. Evidențierea acestor dereglări imune constituie un element primordial de diagnostic și de prognostic.

Celula LE : dintre datele imunologice de specificitate, evidențierea celulelor LE (de lupus eritematos) este de cea mai mare importanță. Aceste celule au fost descoperite de Hargraves în anul 1948 în măduva osoasă a bolnavilor de l.e.s. Celulele LE se regăsesc și în sângele periferic și sînt considerate ca aproape specifice pentru fagocitoza imună din boala lupică, fiind prezente în l.e.s între 80—100% din cazuri. Se regăsesc și în lupusul iatrogen în 10—25% și într-o proporție relativ egală și în scleroza sistemică progresivă, dermatomiozită și poliartrita reumatoidă.

Corpusculii hematoxilino-fili descriși în secțiunile histologice de către Gross în 1932, pot fi omologați cu celulele LE dispersate tisular. Ei sînt corpusculi cu diametrul de 5—20 microni care se colorează în purpuriu cu hematoxilină. În stadiile precoce sînt Feulgen-pozitivi, corespunzător unor alterări ale ADN, dar își pot pierde această calitate devenind PAS-pozitivi. Corpusculii Gross dispar repede în urma tratamentului cortizonic, ceea ce face ca în materialul necropsic mai recent (de la introducerea cortizonicelor) apariția lor să fie sporadică. Ei pot fi regăsiți alături de degenerescența fibrinoidă și în nodulii de endocardită verucoasă.

Mecanismul de formare a celulei LE are la bază un factor plasmatic de tip gamaglobulinic denumit factor LE, care produce în prezența complementului activat, alterarea conținutului cromatinic nuclear (anticorpi anti ADN) cu tumefierea nucleului și omogenizarea cromatinei, care își pierde afinitatea tinctorială normală. ADN se depolimerizează, se produce apoi liza citoplasmei și nucleii liberi alterați devin circulanți în plasmă, cu rol de substanță străină (non-self). Atrăgînd chemotactic polinuclearele nealterate, acestea se depun în jur formînd „rozeta lupică”, descrisă de Haserick (fig. 265). Celula LE prototip de fagocitoză autoimună, e de fapt un polinuclear neutrofil care aparent posedă doi nucleii : unul mare central și ovoid, care la colorația May-Grünwald-Giemsa apare albastru-cenușiu („fumuriu”) și care de fapt corespunde masei nucleare străine denaturate prin factorul LE, și care s-a fagocitat în cursul fenomenului de rozetă lupică. Al doilea nucleu al celulei (nucleul propriu al polinuclearului) este împins la periferie, are o formă semilunară, e ortocromatic (violet-închis) și reprezintă nucleul propriu al celulei care a fagocitat materialul străin (fig. 266). Mecanismul fagocitozei autoimune se întreține pe lîngă acțiunea factorului LE, și prin eliberarea în circulație a nucleilor denaturați din celulele LE. În formele grave de l.e.s. proporția de celule LE urcă pînă la 2%, în cele medii și ușoare se regăsește în sângele periferic între 0,2—0,1% (Colțoiu). Factorul LE este un anticorp nucleoproteinic (anticorp anti-nuclear — AAN) aparținînd gamaglobulinelor, are o greutate moleculară de 170 000 și o constantă de sedimentare de 7S, deci e IgG, se distruge la 65° și se poate păstra la temperatura sub 6°. Traversează placenta. Se fixează numai pe celule în prealabil alterate, întrucît transfuzarea la voluntari sănătoși și produce nici o boală perceptibilă (Rowell). El poate fi identificat prin reacții de fixarea complementului, imunfluorescență, hemaglutinare pasivă sau imunprecipitare. Cea mai folosită e metoda imunfluorescenței prin care anticorpul marcat este reținut pe celulele afectate. Cercetări mai noi au arătat că și alte clase de imun-

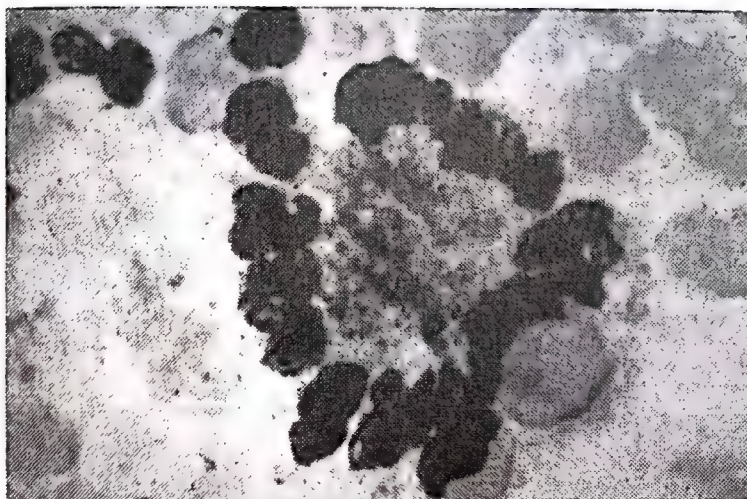


Fig. 265. — Aspect clinic dermatomiozită

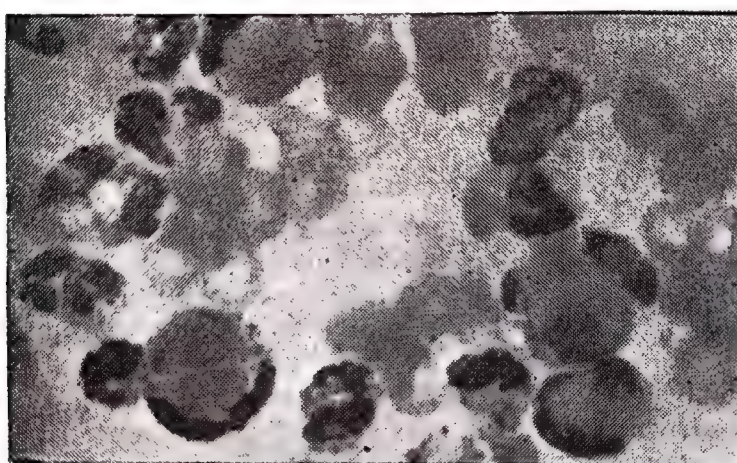


Fig. 266. — Aspect clinic dermatomiozită

globuline, pe lângă IgG, pot participa în structura AAN (anticorpi anti-nucleari). Se disting mai multe tipuri de imunfluorescență (fig. 267).

Imunfluorescența nucleară omogenă (fig. 268) e expresia morfologică a fixării AAN de tip anti-ADN și informează un l.e.s. activ. Imunofluorescența nucleară de tip „periferic” (fig. 269) este expresia anticorpilor anti-ADN dublu filamentat (nativ) și a anticorpilor antinucleo-proteinici solubili, fiind observat în special la leucocite. E caracteristic de asemenea pentru un l.e.s. activ. Tipul „pătat” se observă în scleroza sistemică progresivă precum și în colagenoze dar mai rar în l.e.s. Tipul „nucleolar” (fig. 270) ține de precursorii ribosomali ai ribonucleoproteinelor, fiind observat în sclerodermie (50%), mai rar în l.e.s. și poliartrita cronică reumatoidă. Toate aceste reacții sînt indicatoare prețioase mai ales dacă se produc și la diluții mari (peste 1/80).

În afară de AAN de tip anti-ADN, în l.e.s s-au găsit și anticorpi anti-ARN (imunofluorescenți), anticorpi antieritrocitari (Coombs-pozitivi) și antitrombocitari, factorul reumatoid, anticorpi organospecfici (antitireoglobulină, antimușchi) precum și anticitoplasmatici, antimito-

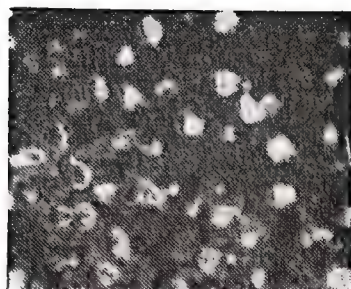


Fig. 267. — Aspect clinic dermatomiozită

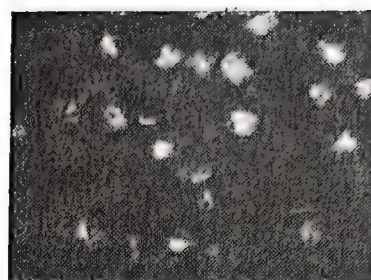


Fig. 268. — Aspect clinic dermatomiozită

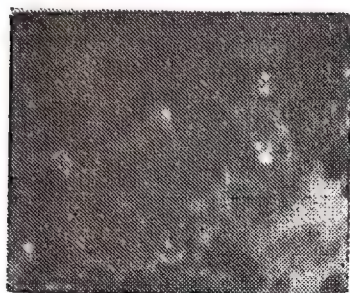


Fig. 269. — Aspect clinic dermatomiozită

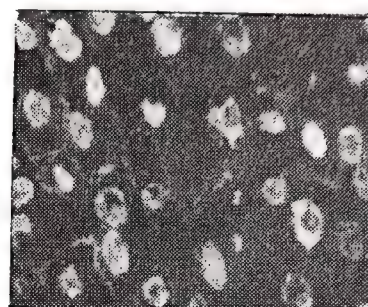


Fig. 270. — Aspect clinic dermatomiozită

condriali responsabili de r. serologice false de sifilis, antiribosomal, dar fără specificitatea de specie, precipitate de complexe imune (Lg + complement) ultimele fiind decelabile mai ales la nivelul membranei bazale glomerulare în mezangiu cât și la membrana joncțională dermo-epidermică. Cu ajutorul imunofluorescenței monospecifice, s-a putut stabili că precipitatele conținând IgA sînt mai semnificative pentru o stare de activitate morbidă, iar cele de IgG au semnificația „stării de gravitate” (Braverman).

Anticorpii antinucleari se pot aprecia cantitativ și prin testul de consum de antiglobulină, care e pozitiv în l.e.s. în 100% în schimb în poliartrita reumatoidă și dermatomiozită numai în 25—30% din cazuri.

În l.e.s. poate fi afectat și mecanismul coagulării și se observă scăderea fracțiunilor complementului (utilizat în complexe imune), apariția unor globuline patologice nespecifice (crioglobuline și crioaglutinine).

Pe lângă fenomenele imunologice, în aproape 60% din cazurile de l.e.s. se regăsesc și anticorpi antitissulari, evidențiabili prin reacția de hemaglutinare pasivă (S. Mitu și col.). Aceștia sînt anticorpi „martor” de destrucție celulară, fără semnificație parogenetică, prezenți mai ales în perioadele de activitate (anticorpi antirinichi, miocard, vase și mai puțin față de țesutul pulmonar, hepatic sau mușchi striat).

ETIOPATOGENEZA L. ERITEMATOS

Date mai vechi și mai recente (Colțoiu) subliniază existența unei predispoziții ereditare (defect imunochimic latent), care se exteriorizează prin factori exogeni (expuneri la soare, repetate și prelungite, o infec-

ție de focar în activitate, cu focare microbiene sau bacolare, infecții virale intercurrente, și/sau unele medicamente, stressuri fizice etc.). Incidența familială a fost demonstrată prin numeroase studii genetice ca : apariția de l.e. la gemeni monozigoti, constatarea unor anomalii imunoserologice în familia bolnavilor ca : hipergamaglobulinemie, prezența factorului reumatoid sau alți autoanticorpi, cu predispoziție nu numai pentru l.e. dar și alte colagenoze difuze (poliartrita reumatoidă). Se suspiciunează în acest sens, apariția unor mutații în celulele limfoide, cu existența a 3 sau 4 genotipuri : în l.e.s. se presupune existența a 3 gene dominante în cromozomul X, iar în l.e. cronic numai a uneia (Rowell) fenomen care poate da explicația și a unei frecvențe inegale în raport cu sexul bolnavului.

În patogeneza l.e., există fără îndoială și un factor hormonal, care răspunde de distribuția de 1/3 până la 1/10 (variata după statistici) în defavorul femeilor mai ales după maturizarea sexuală.

Rămîne deocamdată obscură cauzalitatea declanșatoare a autoagresiunii (dacă e spontană sau declanșată de factorii de mediu citați sau alți factori). Se știe însă că factorul luminos (r. ultraviolete și razele X) avînd un efect puternic asupra ADN (pe care-l denaturează mai ales prin dimerizarea timinei); poate deschide lanțul patogenetic pentru orice formă de l.e.

Semnificative pentru potențialul autosensibilizant al ADN iradiat sînt cercetările experimentale efectuate de Levine (citată după Colțoiu), care prin imunizarea iepurilor cu acest antigen denaturat a reușit să obțină anticorpi specifici.

Serul bolnavilor de l.e.s. este și citotoxic, întrucît pus în contact cu celule HeLa sau KB cultivate, poate opri creșterea culturii și produce liza celulelor (Colțoiu).

Autoanticorpii din leziunile de l.e. nu diferă în mod esențial de cei din alte colagenoze difuze, regăsiți în glomerulul renal (capilare în „anse de sîrmă”), în arteriolele splenice (fibroză perivasculară în „foi de ceapă”), precum și prezența de ADN, gamaglobuline, complement în leziunile de degenerescență fibrinoidă.

De remarcat că glucocorticoizii și antipaludicele de sinteză, agenți utilizați în mod curent în terapia lupusului, au acțiuni de stabilizare a membranei lizozomale și de membrană celulară. Aceste anomalii de membrană ar putea fi facilitate de unii aminoacizi, asupra cărora Nishimura și Grupper au atras cu mai mulți ani în urmă atenția : fenilalanina și tirozina, provocînd un metabolit anormal (acidul 3,5 dihidroxifenil-piruvic evidentiat în urină, dar prezent și în alte colagenoze. Încărcarea lupicilor cu tirozină e urmată de creșterea serică marcată a acestui aminoacid, fenomen neobservat la martori (Sönnichsen) (după Colțoiu).

Alte aspecte metabolice se referă la perturbările catecolaminelor (adrenalina), cu reacții intense față de substanțele vasopresoare derivate din tirozină, fenomen care ar putea explica parțial și unele simptome neuropsihice din lupus (anxietatea, modificările de caracter etc.). Există în prezent și *modele experimentale* de boală autoimună de tipul l.e.s. : șoareci din specia NZB (șoricea negri din Noua Zeelandă) sau hibridii cu

șoriceii albi NZW/B la care apare „spontan” o anemie hemolitică, hepatomegalie de tip lupoid, icter și modificări asemănătoare cu nefropatia lupică, iar imunologic cu test Coombs pozitiv, anticorpi antinucleari și celule LE. Se constată ca și în lupusul uman, o predispoziție netă pentru femele. Modelul pare a fi predispus genetic, dar e infectat spontan cu virusul C-ARN (al leucemiei murine), virusul și anticorpii corespunzători contribuind la formarea complexelor imune (anticorpi anti-ADN și ARN plus, anticorpi față de antigenul viral al leucemiei murine). Anemia hemolitică e mai severă la sușa NZB iar glomerulita prin complexe imune e mai marcată la hibridii NZB/W sușa F.1.

Șorecii NZB și NZB/W prezintă o infiltrație generalizată limfoplasmocitară în plămâni, ficat, rinichi și în glandele salivare, iar la vîrsta adultă pot prezenta limfoame maligne și o macroglobulinemie monoclonată, apropiată de cea din boala Waldenström.

Modificările imune pot fi interpretate ca o „scăpare” a limfocitelor B de sub controlul limfocitelor T, manifestată la început ca un fenomen autoimun, iar ulterior ca un proces malign (Talal).

În acest sens vin și următoarele argumente : în timusul bolnavilor necropsiați, frecvent se observă o hiperplazie epitelială cu înmulțirea centrilor germinativi sau chiar un timom. Sînt pe de altă parte cunoscute cel puțin 12 cazuri (Rowell) în care l.e.s. a apărut după timectomia pentru myasthenia gravis.

Limfadenopatia prezintă mai ales în l.e.s. la copii, împreună cu hepatosplenomegalia, sînt argumente în același sens.

Tumefierea gl. parotidiene, submaxilare sau lacrimale, ridică problema de patogeneză autoimună — comună — cu sindr. Mikulicz respectiv cu sindr. Sjögren.

Modelul experimental NZB/W a adus contribuții și în explicarea predispoziției pe sexe, determinată de prezența sau absența androgenilor : morbiditatea autoimună e mai redusă la masculi, iar castrarea lor a produs o mortalitate semnificativ crescută (Braverman).

În afară de șorecii NZBW s-au mai identificat două linii populaționale de șoriceii la care sindromul lupic apare spontan : BXSB și MRL/1. Cei din linia BXSB prezintă o anemie hemolitică, celule LE, glomerulonefrită prin complexe imune, dar și o arterită necrotizantă. Șorecii MRL/1 prezintă o adenopatie generalizată cu debut în luna a doua de viață, simultan celule LE și o glomerulonefrită prin complexe imune, severă și mortală. Limfadenopatia nu are caractere de malignitate (Talal).

Factorii declanșatori : (1) *Razele solare* au o netă acțiune de provocare și de agravare a leziunilor cutanate și o dată cu ele ale celor sistemice (în l.e.s.). Dovada acțiunii e debutul pe suprafețele cutanate descoperite și în mod electiv pe cele intens și prelungit iradiate (dosul nasului, umerii obrajilor, fruntea, buza inferioară, decolteul etc.). O altă dovadă e adusă de evoluția sezonieră — estivală cu puseuri de recidivă sau de agravare, sau chiar de debut în timpul verii. În statistica existentă corelația e prezentă în cel puțin 50% din cazuri. Substratul acestei acțiuni își are explicația în secvențele biochimice arătate în cele anterior expuse.

(2) *Medicamentele* pot avea de asemenea un rol declanșator. E bine cunoscut sindromul lupoid produs de hidralazina administrată timp mai îndelungat. Sindromul lupoid declanșat pe această cale se caracterizează prin febră, alterarea stării generale, artralgie sau artrite, pleurezii, pericardită, dar fără afectare renală. Erupția cutanată poate lipsi. După cum remarcă Braverman sindromul e reversibil prin suspendarea drogului. Dintre medicamentele antihipertensive s-au mai incriminat reserpina, metil-dopa, iar dintre medicamentele cu alte acțiuni: penicilina (penicilinamina), isoniazida, PAS, streptomina, metil- și propiltiouracilul, anticonvulsivantele (preparatele de hidantoină), contraceptivele, clorpromazina (Rowell) fenilbutazona, iar Colțoiu semnalează și tetraciclina, sulfamidele, griseofulvina, și sărurile de aur. În cazul lupusului iatrogen nu apar anticorpi anti-ADN naturali (față de ADN dublu filamentat) ci numai față de ADN denaturat (monohelix) precum și față de nucleoproteine. În l.e. declanșat de hidralazină s-a evidențiat scăderea enzimei metil-transferaza hepatică, cu metabolizarea prea lentă a produsului (Braverman).

(3) *Infecțiile* și în special cele virale sînt cunoscute ca provocînd puseuri în toate formele de l.e. (virozele respiratorii acute). Coexistența cu un focar tuberculos și cu o stare de alergii tuberculinică a fost de mult timp observată și susținută ca un factor cauzal, mai ales de școala franceză de dermatologie. Menționăm că din cele 5 cazuri de l.e.s. autopsiate, decedate în Clinica dermatologică din Cluj (Tătaru și col., 1956) la 4 s-au identificat leziuni tuberculoase viscerale tipice.

Coexistența focarelor de infecție streptococică a servit ca ipoteză dermatologiei anglosaxone. Azi nici una din teoriile menționate nu e acceptată decît numai ca factori de sensibilizare, respectiv de declanșare a diatezei lupice, caracterizată prin anomalii imunologice profunde.

(4) *Graviditatea*, după cum reiese din statistici mai recente (Braverman) predispune la apariția l.e. sau precipită evoluția bolii în primele 3 luni de sarcină sau, și mai ales, în perioade de lăuzie. Ea poate facilita trecerea de la o formă cronic-localizată la una sistemică. Exacerbarea e favorizată de expunerile la soarte sau r. ultraviolete artificiale.

Geavlete a colationat mai multe statistici întocmite pe o cazuistică semnificativă privind starea de graviditate — puerperalitate, pe care le-am comasat în cele ce urmează: din cele 217 gravide din statistica lui, 37 (17%) s-au agravat, 31 (15%) au decedat, realizînd proporții deosebit de semnificative. Nu e mai puțin adevărat însă că sînt posibile în timpul gravidității și remisiuni. În concluzie, dacă sarcina e dorită cu insistență, terapia cu cortizonice (în formele mai severe) și cu antipaludice (în formele mai ușoare pur cutanate, fără participare viscerală) poate avea un efect terapeutic evident. Întreruperea sarcinii în cazul cînd au apărut celulele LE rămîne însă o indicație majoră, cu atît mai mult cu cît există riscul mortalității intrauterine a fătului (Dimitriu).

Problema transmiterii factorului LE pe cale placentară la nou-născut și apariția la acesta a celulelor LE e de un interes particular: cei mai mulți copii născuți din mame lupice prezintă cel. LE în mod tranzitor și numai excepțional se pot observa cazuri de lupus la copii mici, născuți de mame lupice.

Lupusul eritematos apărut în copilărie (între 4—10 ani) cu simptome biologice, cutanate și viscerale are un prognostic mai sever, cu posibilitatea decesului în 2—10 ani. Se remarcă hepatosplenomegalia și limfadenopatia (Rowell).

ASPECTE PARTICULARE

Una din problemele recent aruncate în discuție e asocierea dintre l.e. și porfirii. Motivul asocierii e încă neelucidat, dar numărul cazurilor este destul de mare, fiind vorba de porfirie cutanată tardivă plus l.e. cutanat-cronic sau l.e.s., de porfirie acută intermitentă plus l.e.s. sau cronic și de porfirie variegată (mixtă) și l.e. cronic. În aceste cazuri utilizarea antipaludicelor este o mare prudență (Braverman).

S-au mai descris cazuri sporadice de asociere cu sindr. Sjögren, cu purpura hiperglobulinemică după cum se cunosc și cazuri de l.e.s. urmat de *myastenia gravis*, sau de l.e. apărut după timectomie după timom. Sînt descrise unele cazuri de boala Hodgkin sau de leucemie limfatică după l.e. Sînt cunoscute și cazuri de boala Willebrandt, pemfigoid bulos ca boli asociate. Ca „teren permisiv“ de ordin endocrin s-a constatat apariția l.e.s. în sindromul Klinefelter (Rowell).

TRATAMENTUL

L.e. cutanat cronic (toate formele) beneficiază de un tratament suficient de eficace pentru obținerea unei stări de „albire“, fără însă a se putea împiedica recidivele ocazionate mai ales de sezonul de primăvară. El constă în administrarea antipaludicelor „galbene“ și „albe“ în mod simultan (după cum se realizează în preparatele Triquin și Colagenan), respectiv cîte o tabl. de mepacrin, clorochin și hidroxiclrochin pe zi, după mîncare. Curele vor fi intermitente de 30 de zile cu cel puțin 20 de zile pauză pentru prevenirea complicațiilor oculare. În același scop se va administra vitamina B complex forte (cu fiecare tabletă). Starea oculară e necesar de a fi urmărită, pentru evitarea complicațiilor care pot interesa fie polul anterior fie polul posterior al globului ocular: edem cornean urmat de opacifieri sau precipitări în camera anterioară, dar mai ales retinopatia atrofică, ireversibilă.

Alte accidente, dar reversibile, se referă la erupții lichenoide (similare cu cele din lichenul plan), care regresează complet după întreruperea tratamentului.

Tratamentul local constă în unguente cu cortizonice foarte active (fluorinate) aplicate pe teritoriile afectate sub forma de pansamente „oclusive“ (după ungere aplicarea de foi de plastic), pentru forțarea penetrației preparatului.

Ca măsuri suplimentare, se indică (a) evitarea expresă a expunerii la razele solare; (b) ungerea suprafețelor cutanate expuse cu un unguent fotoprotector (acid paraaminobenzoic 10% în vaselină) pe timpul zilei, respectiv dimineața.

Criocauterizarea (cu zăpadă carbonică), asociată antipaludicelor, e deosebit de indicată, mai ales în formele „fixe”.

În formele diseminate, respectiv cu erupții diseminate și antrenarea stării generale (sistemice), cortizonicele aplicate pe cale generală sînt indispensabile, preferabil pe cale orală. Indicațiile din literatură se referă la prednison sau prednisolon, dar din experiența noastră a reieșit că și dexametazonul (superprednol) are o eficiență egală cu avantajul de a se avea efecte colaterale de retenție hidrosalină mult mai reduse. Dozele de început vor fi de înalt nivel (între 10—20 tablete pe zi, repartizate în prima parte a zilei) (în nici un caz seara), pînă la albirea leziunilor cutanate, obținerea apirexie și dispariției celulelor LE. După aceea, dozele vor fi reduse treptat și lent, pînă la normalizarea VSH. Tratamentul cortizonic se va menține în continuare în doze reduse și cure intermitente de 1—2 luni, cu doza minimă eficientă. Revizuirea periodică clinică și de laborator este necesară. Hepatita lupică este relativ ușor reversibilă prin cortizonice și hepatotrope (metionină, aspartat) în doze medii.

Nefropatia lupică e dificil de tratat: se aplică tratamentul dietetic corespunzător glomerulonefritei plus cortizonice în doze relativ mari iar în caz de insucces, se trece la imunosupresive necortizonice (azatioprină, leukeran) în cură prelungită.

Encefalopatia rămîne și azi o complicație de un prognostic infaust. Infecțiile intercurrente (artrite supurate de tip monoarticular) vor fi tratate pe baza identificării agentului patogen prin puncție și antibiogramă, de preferat penicilinele semisintetice cu spectru larg în locul penicilinei, care metabolizîndu-se dă naștere la penicilinamina cu efecte de lupus iatrogen. Se vor evita medicamentele care pot provoca un lupus iatrogen, expuse anterior.

FASCIITA EOZINOFILICĂ DIFUZĂ

(Sindromul Shulman)

Afecțiunea a fost identificată de Shulman în 1974 și e caracterizată în principal prin următoarele simptome clinice și de laborator:

— debut la vîrsta adultă (deși se cunosc cazuri apărute în copilărie), obișnuit după un efort fizic intens dar fără traumatisme fizice directe, cu o fază inițial dureroasă și edematoasă și o scurtă fază de prodrom cu mialgii și subfebrilități;

— apariția unui placard vast imprecis delimitat cu aspect sclerodermiform localizat prevalent pe membre sau mai rar pe trunchi, cu evoluție relativ benignă, deosebit ca aspect de sclerodermie prin faptul că pielea nu e strîns aderentă de straturile subiacente, avînd uneori chiar un aspect în „coajă de portocală”;

— absența fenomenului Raynaud și a participării viscerale, dar cu frecventă participare articulară de tip reumatoid;

— VSH mijlociu accelerat (30—40 mm la 1 oră), hipergamaglobulinemie discretă, cu creșterea ușoară a IgG și IgA și depuneri de complexe imune în țesutul afectat, creșterea numărului de eozinofile circu-

lante mai ales în timpul puseurilor evolutive, cu posibila prezență a factorului reumatoid (latex) și AAN ;

— răspuns terapeutic în general favorabil la cortizonice, dar cu posibilități de efecte temporare :

— un aspect histologic caracteristic, avînd ca trăsătură principală o fasciită fără participare inflamatoare cutanată sau musculară. Fascia subhipodermică (supramusculară) devine puternic edematoasă și îngroșată cu hipertrofia fasciculelor de collagen, prezentînd totodată infiltrate de limfocite, histiocite și plasmocite și numai de rare eozinofile, fără depuneri de calciu și cu un aspect deosebit de sclerodermie, în care procesul de scleroză cuprinde și straturile pielii (derm și hipoderm) iar infiltratul celular e absent.

— Musculatura subiacentă apare normală atît clinic, histologic cît și electromiografic.

Revizia unei serii de 16 cazuri la clinica Mayo a decelat modificări dermice în 5 dintre ei, în 4 cazuri modificări pulmonare de tip alveolo-capilaritic asemănătoare cu cele din sclerodermia progresivă, iar la 3 bolnavi perturbări de motilitate esofagiană.

În seria de 21 cazuri colaționate de Chevrat-Breton și col. (4) s-a remarcat că debutul afecțiunii poate fi independent de efortul fizic și că hipergamaglobulinemia poate absenta. Ei au semnalat în schimb asocierea cu sindr. Sjögren și cu sclerodermia în plăci, ridicînd problema dacă fasciita eozinofilică poate fi considerată ca o entitate independentă sau numai o variantă de sclerodermie, respectiv de „conjunctivoză mixtă” analoagă cu sindromul Sharp, cu atît mai mult cu cît s-a descris asocierea cu sclerodermia, precum și cu boli autoimune ca purpura trombocitopenică autoimună sau anemia hemolitică.

Privind această relativă suprapunere cu alte conjunctivoze sau maladii autoimune, Fleischmayer și col. ajung la concluzia că singurul criteriu precis pentru stabilirea diagnosticului e aspectul histologic al fasciei musculare. Ei mai remarcă faptul că spre deosebire de sclerodermie în care raportul este de 3 femei la 1 bărbat, în sindr. Shulman raportul e invers de 2/1. S-a mai remarcat faptul că spre deosebire de sclerodermie, inelul liliachiu perilezional este absent, anexele cutanate rămîn păstrate, pielea nu aderă de fascie iar manifestările active nu sînt urmate de atrofie.

Etiopatogeneza afecțiunii este nelămurită. Prognosticul e favorabil deși chiar sub tratamentul steroidic leziunile pot să persiste ori să apară altele noi. S-au observat și ameliorări spontane.

BOALA MIXTĂ DE COLAGEN

(Sindromul Sharp)

Nu toate cazurile de conjunctivoze se pot încadra în sindroamele clasice : unii bolnavi pot prezenta manifestările majore tipice pentru două boli fie simultan, fie în succesiune temporală. În alte cazuri criteriile nu sînt suficiente pentru apartenența într-un singur cadru noso-

logic. Astfel alături de semnele de lupus eritematos diseminat se regăsesc simptome de sclerodermie, dermatomiozită, boala Sjögren etc. Sclerodermia se poate asocia cu dermatomiozita, iar dermatomiozita după mai mulți ani de evoluție își poate schimba alura sa clinică și biologică în lupus eritematos diseminat. La acești bolnavi lupusul eritematos începe cu fenomene Raynaud, altralgii, simptome psihice, oboseală, teleangiectazii, supraungheale sau generalizate de tipul bolii Rendu-Osler, laboratorul arată teste fals pozitive pentru sifilis, VSH accelerat, anemii, leucopenii, hipergamaglobulinemii, manifestările specifice apărând mult mai târziu.

În 1972 Sharp și colaboratorii au emis definiția bolii mixte de collagen (MCTT — Mixed Connective Tissue Disorders). Entitatea raportată inițial pe 25 de cazuri prezintă următoarele manifestări majore: artralгии cu artrite nedeformante, mâini edematoase sau de tip sclerodactilic, fenomene Raynaud, scăderea motilității esofagiene și semne de polimiozită. Peste 65% din bolnavi prezentau simptome clinice combinate de sclerodermie cu dermatomiozită iar o treime simptome de lupus eritematos (febră, hepatosplenomegalie, anemie, leucopenie, hipergamaglobulinemie, celule lupice). Anticorpul anti ADN erau prezenți în schimb la un număr redus de cazuri.

Pe statistica unui număr de cazuri s-a observat că boala mixtă de collagen (MCTD) se poate asocia și cu sindromul Sjögren, fibroza pulmonară cu disfuncție ventilatoare restrictivă și scăderea capacității de difuziune.

Ca element imunologic caracteristic se consideră prezența anticorpilor antinucleari cu imunofluorescență discontinuă, dar anticorpul nu aparțin tipului anti-ADN sau de antinucleoproteine (ca în lupusul eritematos simplu) ci îndreptați față de un antigen nuclear extractibil (ENA) compus din proteine ribonucleice (RNT) și 5 m (macromoleculă nucleară solubilă) combinate într-un complex macromolecular (39%). Anticorpul caracteristic pentru boala mixtă de collagen se pare că este RNT-ul care e pozitiv pînă la un titru ridicat de peste 1/1000).

MCTD pare a avea o evoluție mai benignă ca alte conjunctive cu răspuns mai evident la terapia cu steroizi, iar determinările renale și nervoase centrale sînt mai puțin frecvente (circa 10%). Anticorpul anti RNP au fost găsiți și în focare tipice de lupus eritematos simplu, dermatomiozită și sclerodermie iar răspunsul în tratamentul cu steroizi în cadrul diagnosticului de MCTD a fost mai evident cu deosebire pentru formele mai avansate.

Studiile histopatologice au arătat că modificările vasculare din MCTD sînt mai apropiate de cele observate în modificările sistemice propriu-zise fiind caracterizate prin proliferări ale intimei arteriole din numeroase organe.

Anticorpul anti RNP nu pare a juca un rol patogenic deosebit deoarece rămîne la un titru ridicat și în perioada de remisiune și nici nu are o specificitate ridicată, fiind descrise cazuri de MCTD și fără prezența lui. S-a discutat dacă anticorpul anti RNP n-ar putea avea un efect protector față de depunerile renale de complexe urice, în sensul că dacă există și anticorpi anti ADN acest efect protector ar dispărea. Se pare că acest efect n-a fost pe deplin confirmat. Ca elemente

definitorii și caracteristice s-au conturat următoarele posibilități ale sindromului :

1. Aspectul tipic : fenomene Raynaud, mâini edematoase și artralгии.
2. Fenomene Raynaud apărute în cursul unui lupus eritematos simplu.
3. Alopecie difuză, cu degete umflate, fenomene Raynaud dar fără artralгии.
4. Fluorescență epidermică nucleară (metoda directă „în pete“) pentru IgG, existente și în pielea normală.

COLAGENOZELE CU ALTERAȚII FIBRILARE

Ele constituie un capitol relativ heterogen, afectând diverse compartimente și cu deosebire sistemul fibrelor elastice. Aproape toate au un determinism genetic, studiile în acest sens fiind efectuate numai la unele, la altele sînt numai date sporadice.

Dintre afecțiunile cu caracter sistemic, cea mai bine studiată este sindromul Marfan.

SINDROMUL MARFAN

Afecțiunea a fost descrisă de profesorul Marfan de la Paris (1896) sub denumirea de dolicoostenomelie (extremități lungi și gracile), mai târziu Achard propunînd denumirea de arachnodactilie (degete lungi și subțiri ca picioarele de păianjen). Simptomatologia sindromului a fost lărgită de Salle (1912) subliniind frecvența atingerii cardiace, de Boerger (1914) care a semnalat subluxația (ectopia) cristalinului și de Wewe (1931) care a demonstrat natura eritabilă a maladiei.

Manifestări clinice. Manifestările generale și scheletice sînt cele mai tipice, deși nu patognomonice. Bolnavii au extremități lungi, fenomen caracteristic mai ales pentru partea distală a extremităților, avînd ca rezultat arachnodactilia, degetele mîinilor depășind lungimea metacarpienilor. Bolnavii de obicei sînt longiliniari, cu dimensiunile trunchiului disproporționat mai scurte. Deseori se remarcă o cifoscolioză juvenilă de tip Scheuermann, torace infundibuliform sau alte deformații ale cutiei toracice. Craniul se prezintă de tip dolicocefal, palatul e ogival, fața prelungă uneori cu prognatism. Articulațiile sînt relaxate (semn comun cu sindr. Ehlers-Danlos). Laxitatea lor este produsă de relaxarea capsulei articulare, a ligamentelor, tendoanelor și fasciilor (elemente de întărire a solidității articulare), cu manifestări variate : picior plat avansat, genu valgum, hiperextensibilitate articulară, luxații ale art. șoldului, dislocarea rotulei, a claviculei, mandibulei sau ale altor articulații.

Modificările citate anterior pot da naștere la o simptomatologie supărătoare : dureri dorso-lombare imitînd o spondiloză, dureri de coxartroză sau metatarsalgii. Apariția unor hernii inghinale sau diafragmatice este frecvent notată, datorită relaxării țesutului conjunctiv. Deseori apare o hipoplazie și o hipotonie musculară cu posibilitatea imitării

unei distrofii musculare primare. Stratul celular celulo-grăsos subcutanat este subdezvoltat, mai ales la membrele inferioare.

Ochii : ectopia cristaliniană unilaterală sau bilaterală constituie un semn important. Ea este produsă prin relaxarea sau chiar ruperea ligamentului suspensor. Ectopia poate fi superioară sau inferioară. Cristalinul de obicei este mai mic și mai sferic. Rareori se observă heterocromia iriană, deseori miopia, mai rar keratoconusul sau megalocorneea. Scleroticele pot avea o tentă albastruie, retina poate prezenta dezlipiri. Pupilele reacționează mai lent, chiar la dilatarea atropinică (distrofia musculaturii iriene ?).

Modificări cardiovasculare. Se remarcă un defect structural al collagenului din media aortei și a arterelor pulmonare. Structura anormală duce la dilatații ale aortei ascendente și ale arterei pulmonare care produc în final un anevrism disecant, care poate apărea uneori sub aspectul dilatării congenitale „idiopatice”. Dilatarea debutează la nivelul orificiului aortic și afectează porțiunea ascendentă provocând o insuficiență aortică, asemănătoare dar mai precoce decât în reumatism, sifilis și endocardita bacteriană. Uneori dilatația aortică poate comprima parțial orificiul pulmonar și consecutiv o deviere „spre dreapta” a ECG. S-au mai descris anomalii ostiale aparent congenitale, urmate de un sindrom tipic de infarct (McKeown).

Dilatarea aortică este progresivă, poate surveni la orice vîrstă (1—80 ani), dar poate rămîne mult timp clinic asimptomatică. Cu timpul apar crize de angor și de insuficiență ventriculară stîngă, care anunță deznodămîntul fatal în 1—5 ani (Mc. Kusick).

Angorul este rezistent la nitroglicerină.

Anevrișmul, în afară de localizarea frecventă pe aorta ascendentă, se poate localiza și la nivelul aortei toracice sau abdominale, realizînd dilatări fuziforme (Mc. Kusick). Anevrișmul este asociat cu necroza chistică a mediei aortice și duce la o ruptură dramatică, indiferent de localizare. S-au descris rupturi de anevrisme disecante și în atrul sau ventriculul drept.

Anevrișmul disecant (disecția aortică) poate apărea ca primă complicație gravă a bolii Marfan, de obicei apărînd relativ precoce, sub vîrsta de 40 de ani, graviditatea pare a fi un moment critic în evoluția bolii.

Un mecanism deosebit al insuficienței aortice este dat de către degenerescenta mixomatoasă a valvulei aortice. Ca și în anevrismele de altă natură, bolnavul poate prezenta o inegalitate a tensiunii arteriale, măsurată la cele două brațe. Insuficiența valvulară uneori este asociată și cu anomalii cuspidiene, orificiul mitral sau cel aortic se poate prezenta cu trei sau mai rar cu cinci cuspiduri. S-au descris vicii de conformație cîștigate ca ruptura spontană a unui cuspis în asociere cu necroza mediei aortice. Valvulele mitrale și corzile lor tendinoase pot fi relaxate, provocînd semne de insuficiență. Pe aceste leziuni se poate grefa o endocardită bacteriană (Mc.Kusick). Suflurile mitrale pot fi realizate fie prin relaxarea corzilor tendinoase precum și prin incompetența valvulară. Se poate percepe un clacment protosistolice în zona aortică cît și la vîrfurile inimii ca expresie a dilatării aortei ascendente,

dar se pot auzi și clacmente extracardiace, legate probabil de modificările deformante ale toracelui.

Ca leziune cardiacă orificială, mai frecvent constatată se notează insuficiența mitrală și eventual aortică cu regurgitare. Un murmur muzical telesistolic poate fi produs și de retroversia valvei posterioare cu prolaps atrial, tradus prin multiple clacmente mezosistolice. Acest murmur poate fi produs însă și de stenoza subaortică, coarctația aortică cât și de alte modificări care pot fi prezente.

Este cunoscută și afectarea septului cardiac : pot apărea defecte prin anevrisme proeminente în ventriculul drept, cu/sau fără fenestrare ulterioară. Sînt cunoscute și cazuri cu prezența tetralogiei Fallot.

Electrocardiografic nu există semne tipice : cel mai frecvent apare prelungirea intervalului P-R, mai ales în caz de reflux aortic. S-au mai descris defecte de conducere, inversarea undei P, suprapunerea undei P pe unda T.

Hipertensiunea arterială este rareori observată.

Alte manifestări

a) *Pulmonare* : se relevă apariția de pneumotorax spontan, pneumopatie chistică congenitală sau de emfizem precoce ;

b) *Renale* : nefropatie chistică congenitală ;

c) *Cerebrale* : retardare mintală (observații sporadice) ;

d) *Cutanate* : elastomul perforant veruciform (Haber ; Anning), vergeturi pectorale sau deltoidiene ;

e) *Oculare* : pe lângă alterațiile descrise anterior s-a mai semnalat colobom cristalinian sau irian.

Prognosticul în general este variabil, fiind cunoscute cazuri care au trăit pînă peste 80 de ani, dar totuși este rezervat, putînd apărea morți subite datorită modificărilor cardiace și/sau aortice, de tip anevrismal.

Aspecte genetice : maladia are o distribuție egală pe cele două sexe, în timp ce complicațiile aortice sînt mai frecvente la bărbați. Pe lângă europeni, boala a fost constatată și la negri, chinezi, japonezi, hinduși etc. (Mc.Kusick). Aproximativ 15% din cazuri apar fără o agregare familială. În forma sa completă, boala constituie o raritate, dar formele minore, oligosimptomatice probabil sînt mai frecvente. Frecvența estimată statistico-genetic se apreciază pentru aceste forme la 1,5% din populație (Mc.Kusick).

Modalitatea de transmitere este autosomal dominantă, consanguinitatea paternală fiind rar observată. Sînt însă cazuri în care transmiterea apare cu caracter recesiv, ceea ce atrage atenția asupra unor mutații spontane, datorită probabil complexității fenomenelor genetice care stau la baza unei complexități biochimico-enzimatice privind sinteza collagenului.

În afară de pedigreeurile genetice, o probă categorică privind agregarea familială este dată de cele trei cazuri în care afecțiunea a fost observată la gemeni (Mc.Kusick).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Ectopia cristaliniană constituie un simptom important, mai ales dacă se asociază unei staturi longiliniare, cu membre lungi și subțiri, cu o musculatură hipoplazică, torace infundibuliform, picioare plate etc.

Diagnosticul devine cert odată cu apariția semnelor cardioaortice.

De remarcat că modificări staturale identice pot fi date și de o pubertate întârziată, cu atât mai mult, cu cât ea poate fi asociată și de defecte ale toracelui. Incompatibilitatea de Rh sau infecțiile intrauterine de rubeolă pot produce defecte staturale de același tip asociate uneori chiar cu malformații cardiace, dar lipsește ectopia cristaliniană.

Multe din simptomele sindr. Marfan pot apărea izolate: torace infundibuliform, scolioza, miopia, herniile. Ectopia cristaliniană poate apărea asociată și unui nanism precum și în sindromul Weill-Marchesani (Marchesani), care se distinge printr-o statură mică, nas rotunjit, mâini scurte și „cărnoase”. De menționat că în cadrul acestui sindrom s-a descris ca și în sindromul Marfan prezența sporadică a unor defecte cardiace (duct arterial).

Relația sindr. Marfan cu boala Erdheim (necroza chistică a mediei aortice): boala Erdheim este cunoscută mai ales de morfopatologi. Ea poate fi familială sau aparent cîștigată. Simptomele clinice și anatomo-patologice cardioaortice sînt apropiate de ale sindromului Marfan, dar lipsește cortegiul simptomatic general descris. S-ar putea ca defectul metabolic să fie identic.

Privind modificările cardioaortice, sindromul Marfan trebuie diferențiat și de sifilisul cardioaortic, reumatism și endocardita bacteriană.

MORFOPATOLOGIA

Modificările anatomopatologice macroscopice cele mai evidente se observă la nivelul aortei, sub forma anevrismului disecant (disecția aortică), cu modificări maxime la nivelul mediei și al valvulelor aortice, constatîndu-se o dilatare difuză a porțiunii ascendente cu insuficiență orificială.

Histologic, se constată o sărăcire în fibrele elastice, care totodată apar fragmentate și întortochiate, dispersate într-un țesut muscular neted hipertrofiat. Se mai constată augmentarea fibrelor de collagen, dilatarea vaselor nutritive ale aortei („vasa vasorum”) din adventiție și din medie, precum și apariția unor formațiuni chistice pline de o substanță mucinoasă, metacromatică. Peretele aortic este mai gros, dar funcțional lipsit de rezistență și elasticitate. Se pare că fenomenul inițial constă în necroza chistică a mediei, analog cu boala Erdheim. Modificări identice pot fi observate și în peretele arterei pulmonare, uneori chiar mai pronunțate decît în al aortei (TUNG). Localizarea preferențială la nivelul aortei ascendente se poate explica prin solicitările hemodinamice excepțional de intense a acestei porțiuni, fenomen reflectat și prin simptomele clinice mai rapid evolutive față de artera pulmonară.

La nivelul valvulelor se constată îngroșări fibromixomatoase marginale, uneori cu lacune umplute de un material bazofil omogen analog

cu cel din chisturile mediei aortice. Pierderea elasticității duce probabil la prolapsurile amintite anterior și la insuficiența valvulară. Pe modificările mixomatoase amintite, grefarea unei endocardite este mult facilitată. Ca excepție, s-a mai descris și calcificarea și chiar osificarea orificiului mitral. De menționat este faptul, că aceste calcificări pot fi prezente și în piele cât și în peretele arterial al bolnavilor de pseudo-xantom elastic (Căpușan, și colab.) (o altă conjunctivoză cu afectarea sistemului elastic). Defectele de conducere intracardiacă se pot interpreta prin îngustarea evidentă a arterelor miocardice nutritive ale nodurilor sinusali și ale ramurilor de conducere, care prezintă degenerescenta mediei și proliferea intimei. Modificările sînt prezente și în arteriolele miocardice și pulmonare, uneori în cele splenice, carotidiene, renale, mezenterice etc., cu necroza mediei și o disecție consecutivă.

La nivelul ochilor, hipoplazia mușchilor dilatatori irieni explică mioza și răspunsul redus la midriatice.

DEFECTUL METABOLIC

Bacchus a constatat un nivel scăzut al seromucoizilor, dar rezultatele n-au fost confirmate de Leeming și McKusick. Prockop și Sjödsma au identificat creșterea eliminării urinare de hidroxiprolină legată de peptide (normal între 16—34 mg/24 ore, în sindromul Marfan între 38—98 mg), care s-a dovedit neinfluențată de aportul alimentar, dar fenomenul nu este specific, fiind prezent și la tinerii în plină dezvoltare fizică.

Aspectul histologic al leziunilor aortice sugerează o diselastoză (defect fundamental al fibrelor elastice), fibrele elastice suferind o degenerescentă localizată mai ales la nivelul solicitărilor hemodinamice maxime: aorta ascendentă, artera pulmonară. Fibrele musculare din media arterială, ancorate pe lamelele elastice afectate, suferă un proces de colaborare și de dezorganizare, fenomen care progresează și produce hiperplazia miofibrilelor. Ulterior apar și procese reparative de scleroză, cu cicatrici histologice.

Modificările histologice pledează pentru o afecțiune metabolic-familială sistemică de colagen și mai ales de elastic, care poate explica relaxarea capsulelor articulare, ale ligamentelor și altor structuri conjunctive de rezistență.

Modelul eperimental al sindromului Marfan este realizat prin intoxicația cu beta-amino-propionitril (substanță activă din semințele de *Lathyrus odoratus*) la șobolani, cu cifoscolioză, hernii spontane și anevrism aortic. Defectul metabolic identificat în latirism, constă în deficitul de legături colaterale dintre fibrilele de colagen, fenomen comparabil cu cel din sindromul Marfan (Gross). Ca și în modelul experimental, creșterea mucopolizaharidelor din peretele aortic uman, posibil reoglindește același defect, în formarea legăturilor colaterale dintre fibrilele de colagen.

Defectul metabolic fundamental este deosebit de dificil de identificat, datorită complexității biochimice a matricei conjunctive extracelu-

lare, fiind cunoscute cel puțin 5 tipuri de collagen uman, cu o distribuție variabilă pentru fiecare tip de țesut conjunctiv și pentru o anumită vîrstă.

Aceste tipuri pot fi însă influențate atât de medicamente, cît și de bolile intercurrente, întrucît sistemul conjunctiv posedă o plasticitate greu de urmărit. Biosinteza collagenului pe lîngă etapele de sinteză (transcripție și translație) implică cel puțin 11 enzime, 13 cofactori și încă 9 etape neclarificate (McKusick).

Pentru sindromul Marfan, de o importanță deosebită sînt procesele prin care legăturile covalente dintre lanțurile de procolagen (din interiorul triplului helix și dintre filamentele adiacente tripluhelicoidale), instalate după fibrilogeneză, lipsesc în fibrele din matricea extracelulară. Aceste legături depind de factori numeroși, influențați de relațiile cu celulele conjunctive, de viteza fibrilogenezei, compoziție de aminoacizi, tensiunea parțială locală a oxigenului, bogăția în vitamina C etc.

Se știe de mulți ani că fracțiunea extractibilă cu mijloace fiziologice (soluții saline) din collagenul bolnavilor din sindromul Marfan este mult mai multă decît la indivizii normali. Acest fenomen apropie sindromul Marfan de latirism. Privitor la alterațiile țesutului elastic, ele sînt reoglindite și prin eliminarea urinară crescută a desmozinei, aminoacid caracteristic pentru legăturile interfibrinare din țesutul elastic (Peyritz și McKusick ; Boucek și colab.).

Un alt model experimental este realizat de către colageneza prin deficit de cupru la porcine tinere, la care apar rupturi aortice spontane ale aortei, datorită defectelor din tunica elastică precum și augmentarea mucopolizaharidelor din peretele vascular.

În sindromul Marfan, Tjio a descris aberații cromozomiale (sate-liții giganti), dar observația n-a fost confirmată (McKusick).

TRATAMENTUL

Intervențiile chirurgicale suferite de bolnavi se vindecă normal. Medicamente care ar putea influența defectul fundamental, încă nu se cunosc. Ectopia cristalinului se poate corecta prin ablația chirurgicală, care deseori este urmată (datorită și miopiei) de către dezlipiri de retină. Eforturile și traumatismele pot precipita dislocarea cristalinului, apariția de hernii sau deteriorarea leziunilor cardio-aortice. Reumatismul poliarticular acut, se grețează cu ușurință pe fondul bolii, avînd o evoluție mai gravă. Gravitatea agravează starea arterelor și a cordului.

PSEUDOXANTOMUL ELASTIC

Pseudoxantomul elastic considerat inițial ca o boală cutanată, pe măsura extinderii cunoștințelor a fost recunoscut ca o conjunctivo-elasto-ză de sistem. Descriș inițial de Balzer (1884) sub titlul eronat de xantelasma din cauza culorii gălbuie a leziunilor cutanate țesutul elastic nativ are o culoare galben-citreină, cu toate că biopsia n-a relevat prezența celulelor spumoase ci din contra alterațiile de elastic, eroarea a fost con-

tinuată de Chauffard (1899), care face o prezentare completă a tabloului clinic, dar sub denumirea de xantelasma diseminată fără insuficiență hepatică. Cel care a stabilit că alterațiile primordiale aparțin elasticului a fost Darier (1896). O etapă nouă în extinderea sindromului a fost realizată în 1929 de Esther Grönblad și J. Strandberg care aproape simultan au arătat că asocierea striurilor angioide ale fundului de ochi cu leziunile cutanate, nu este fortuită ci aparține aceluiași complex morbid, motiv pentru care unii și azi, îi rezervă afecțiunii sistemice denumirea de sindrom Grönblad-Strandberg. În 1934 Terry identifică modificările arteriale regăsite de Urbach și Wolfram la un caz autopsiat, găsind alterarea elasticului din tunica medie care se și calcifică, fenomen distinct de ateroscleroză în care se afectează tunica arterială internă, pe care se depun steroli și calciu.

Deja din 1940 pe baza a 140 cazuri comunicate în literatură Touraine stabilește caracterul genetic al bolii, deosebind o formă monosimptomatică (numai cu leziuni cutanate sau oculare), una bisimptomatică (cu ambele afectări) și una polisimptomatică (ambele citate plus afectări vasculare-arteriale periferice, cardiace, neuro-vasculare, vasculo-digestive etc.). Caracterul genetic e subliniat prin identificarea în literatură a cel puțin 18 gemeni afectați (Scholtz). Pope distinge în 1972 două tipuri genetice: unul cu transmisie recesivă iar altul cu una dominantă.

Cu totul particular e sindromul osteo-elastic (Terry) de asociere a pseudoxantomului elastic cu osteita deformantă Paget, din care Touraine (1941) a adunat din literatură 11 cazuri iar Căpușan și col. (1959) un număr de 17 cazuri, realizând așa-numitul sindrom osteoelastic. Din același cadru face parte și asociația pseudoxantom cu osteopetroză Albers-Schönberg, prima observație pe plan mondial aparținând lui Căpușan și col. (1962) cu formare de țesut osteoid în derm. De pseudoxantomul elastic s-au preocupat și publicat în literatura noastră mai ales dermatologii (publicații în revista de Dermatologie): Vulcan și Mureșan (1959), Căpușan și col. (1959), Duma și col. (1964), Szeremy și Mitaru (1968), Colțoiu și col. (1973).

Clinic boala prezintă următorul tablou.

Pseudoxantomul elastic este o maladie care afectează tot țesutul elastic al corpului.

Tabloul clinic este polimorf caracterizându-se prin trei categorii de manifestări: *cutanate*, *oculare* și *vasculare*.

Leziunile P.X.E. pot fi mult timp neluate în seamă, prezentînd adesea doar un prejudiciu estetic, maladia fiind adesea descoperită (70%) din cazuri de oftalmolog. Frecvența maladii este de 1/40 000—1/160 000 de obicei între 20—30 ani mai des întîlnită la femei decît la bărbați.

Leziunile cutanate sînt: papule și macule, hiperlaxitate, calcinoză, leziuni capilare și articulare, granulom inflamator (fig. 271, 276).

Leziunile maculo-papulare sînt: rotunde, de culoare galben pală, separate de piele aparent sănătoasă, dispuse uneori în placarde; leziunile mucoase se prezintă ca mici ridicături galbene asemănătoare cu cele din maladia Fardices. Topografia lezională simetrică este caracteristică la nivelul pliurilor de flexie ale marilor articulații, pe fețele laterale ale gîtului; la nivelul abdomenului sînt peri- și subombilicale. Cele de la

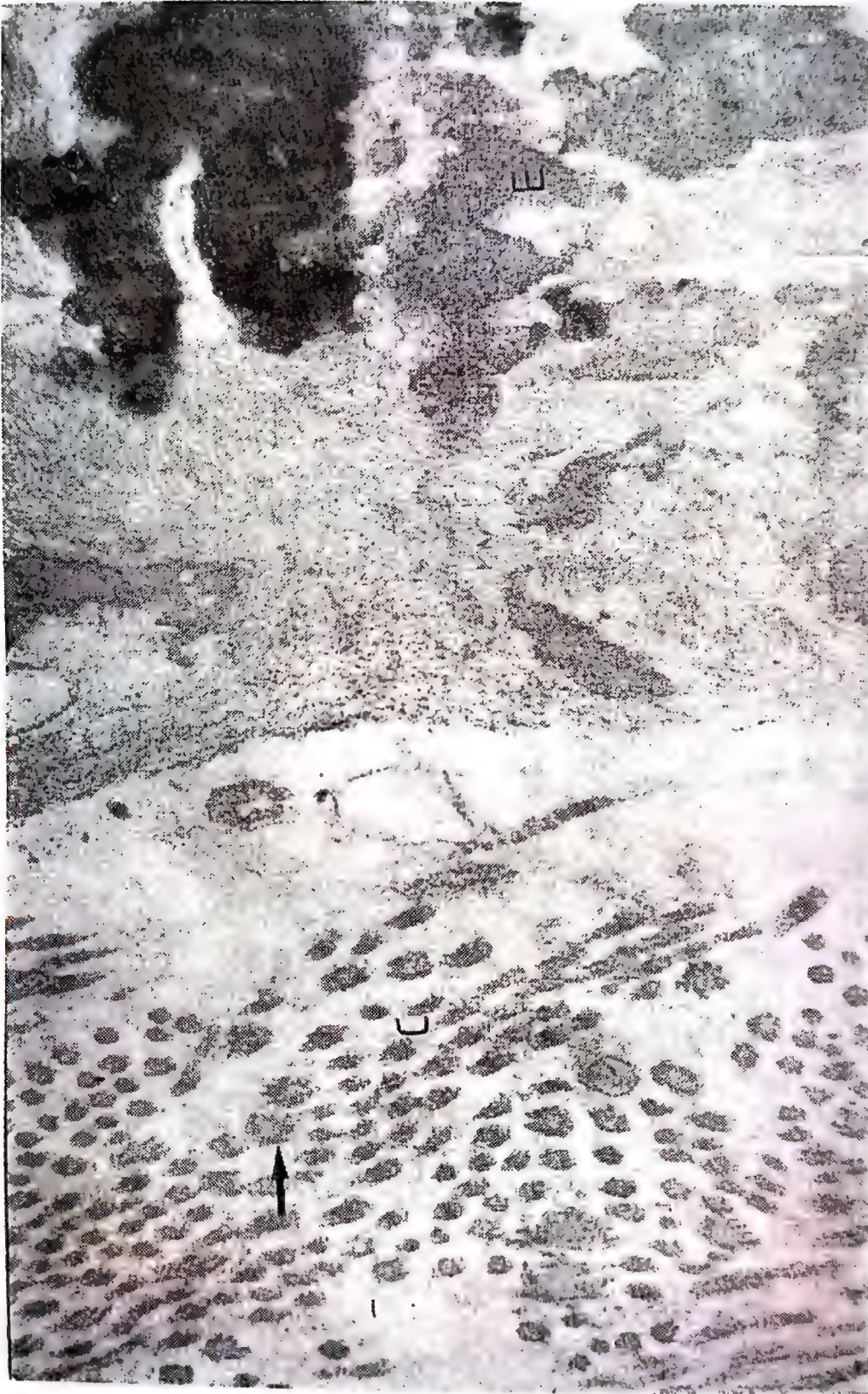


Fig. 271.

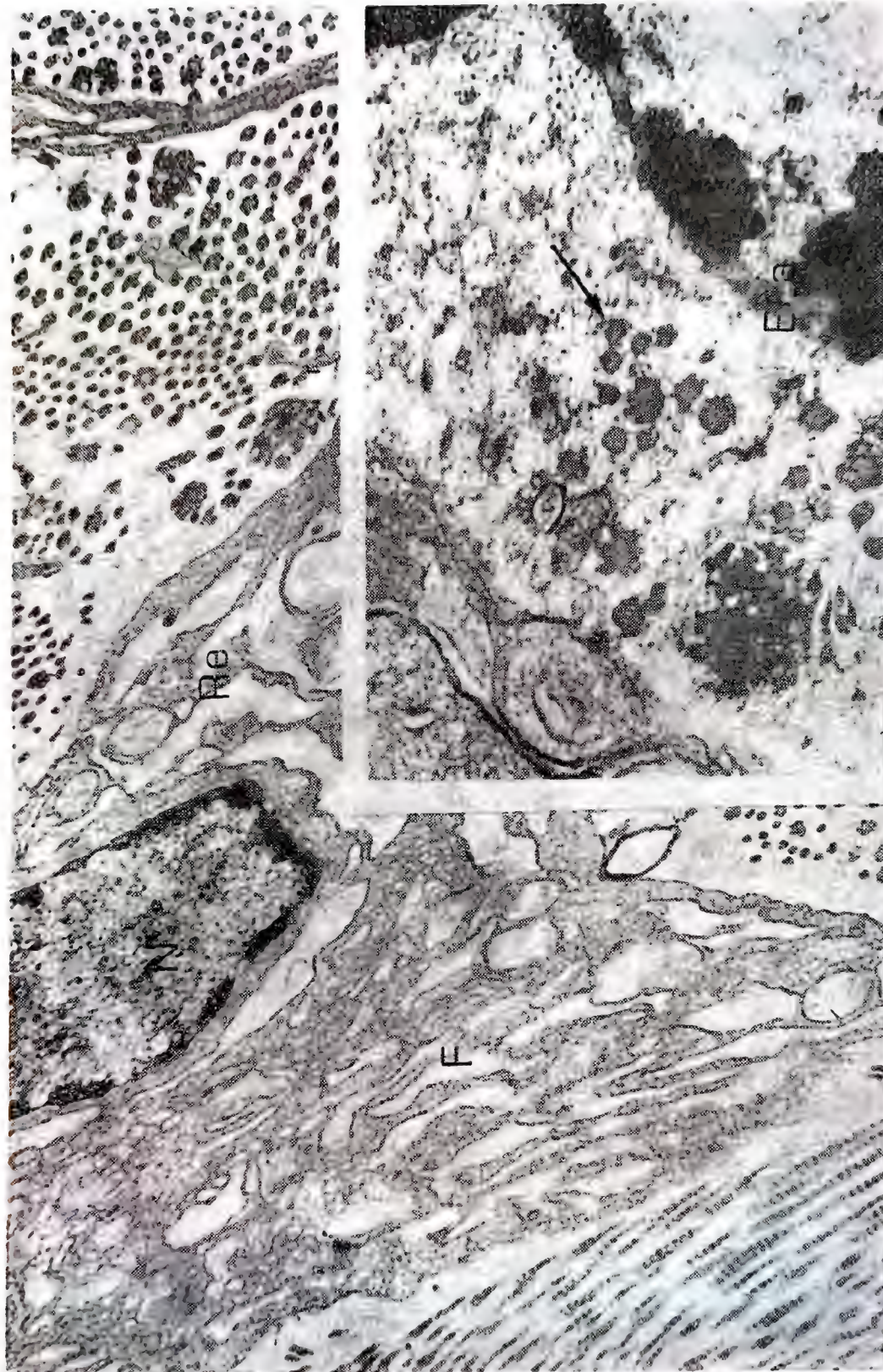


Fig. 272.

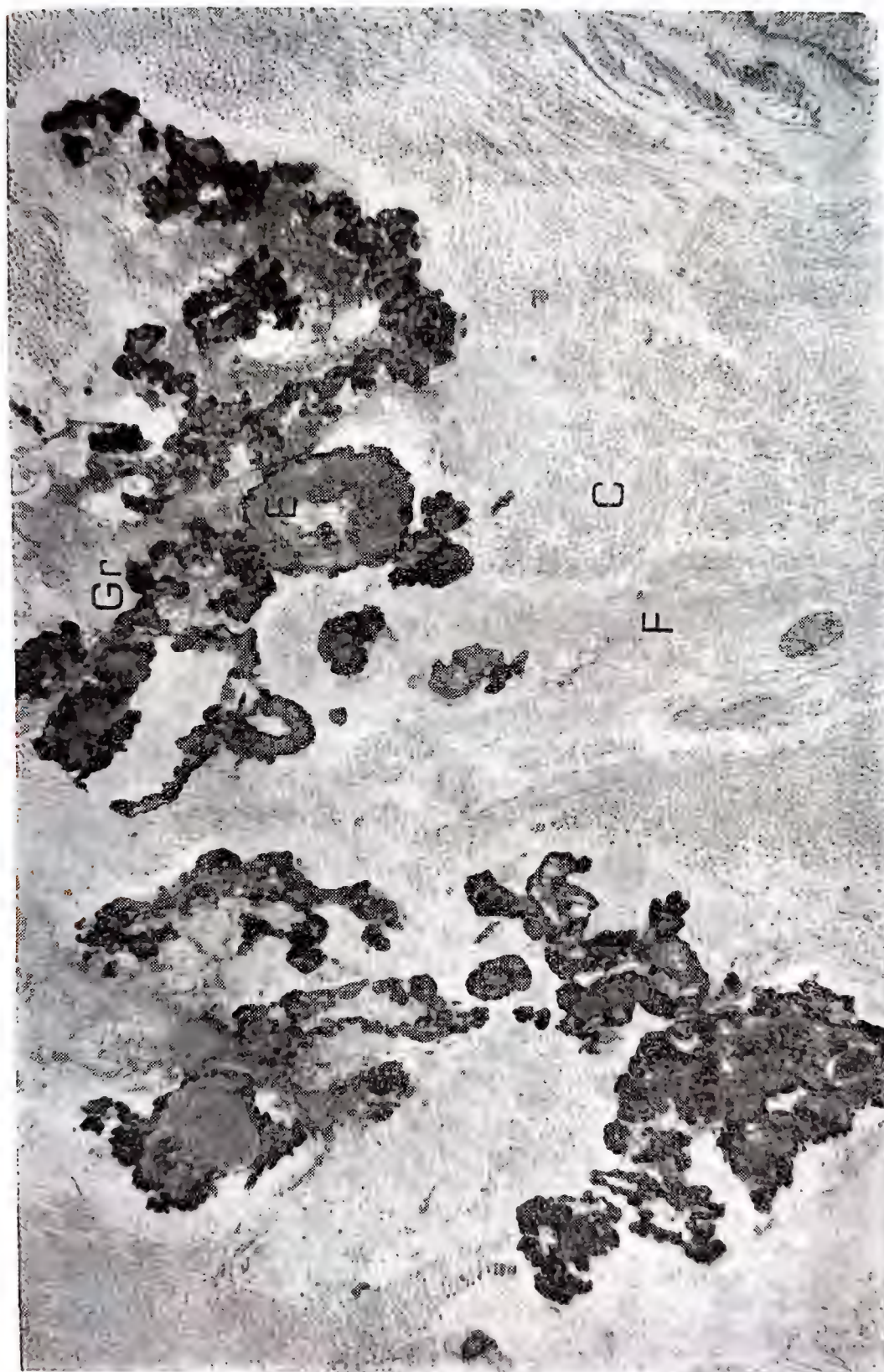


Fig. 273.



Fig. 274.

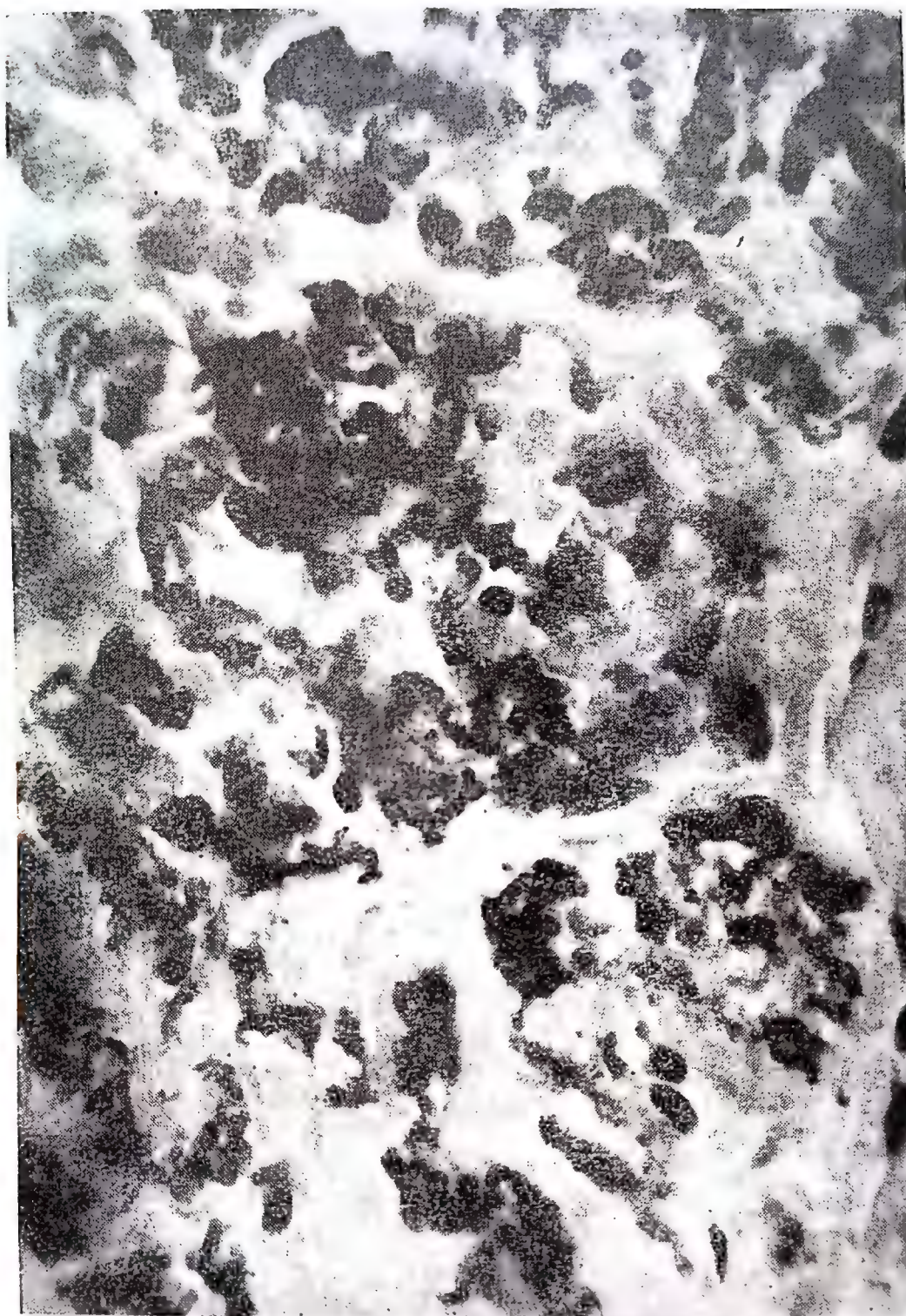


Fig. 275.

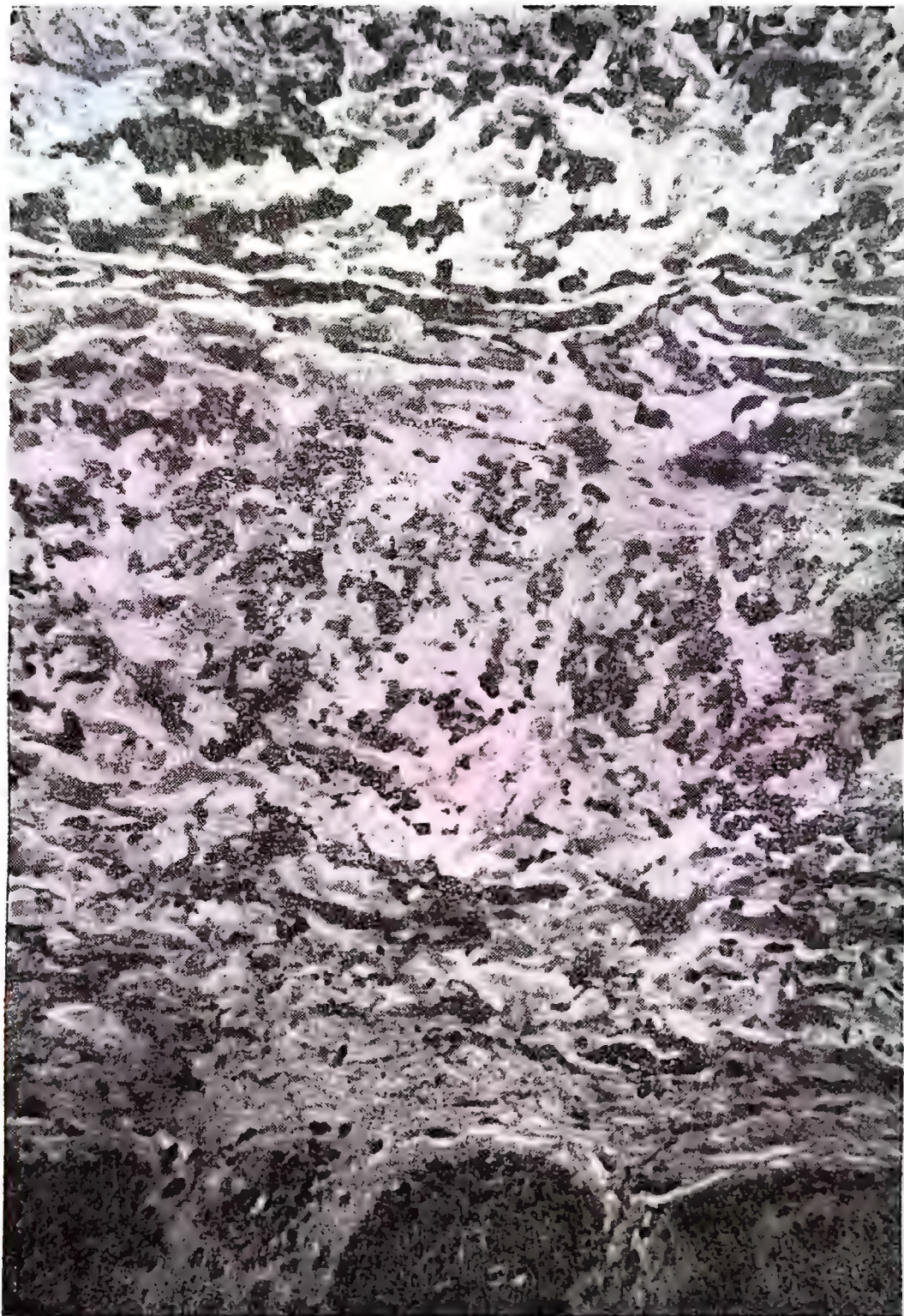


Fig. 276.



Fig. 277.



Fig. 278.

nivelul mucoasei bucale sînt simetrice interesînd vîlul palatin, faringele gingiile etc. ; mucoasa vaginală și rectală este de asemenea atinsă.

Hiperlaxitatea tegumentară este prezentă, pielea prezentînd un aspect flasc, plisat. Pope, care deosebește două forme de P.X.E., sub raport genetic, cu transmisie dominantă și recesivă arată că la tipul recesiv există o atingere difuză a tegumentului cu accent la pliurile de flexie iar în această formă hiperlaxitatea este foarte accentuată și cuprinde întreg tegumentul. Hiperlaxitatea mucoasă se manifestă prin prolaps (Tabbara), un vîl palatin prea dezvoltat și necesită diagnostic diferențial cu cutis laxa.

Calcinoza cutanată este prezentă întrucît pielea conține de 8 ori mai mult calciu decît normal ; deși în general pielea își păstrează elasticitatea datorită hiperplaziei elastice, apar totuși noduli, placarde și chiar mici tumorete calcinomatoase ; cutaneografia îndeosebi relevă acest fapt. Se face diagnosticul diferențial cu sclerodermie și alte maladii calcifiante.

Leziunile vasculare cutanate se caracterizează printr-o hipertrofie a rețelei vasculare care se manifestă prin ectazii capilare, peteșii, echimoze, angioame stelare sau teleangiectazii. La nivelul mucoaselor teleangiectaziile sînt și mai evidente ; pot apărea și manifestări de purpură ; este menționat foarte rar și hematomul cutanat. Leziunile capilare sînt secundare alterării fibrelor elastice și depozitelor calcare. În formele teleangiectatice diagnosticul diferențial se face cu boala Rendu Osler.

Un infiltrat inflamator poate apare în jurul leziunilor papuloase, luînd uneori un aspect de granuloame asemănător cu cel întîlnit în elastoză perforantă serpiginoasă care adesea se asociază cu P.X.E.

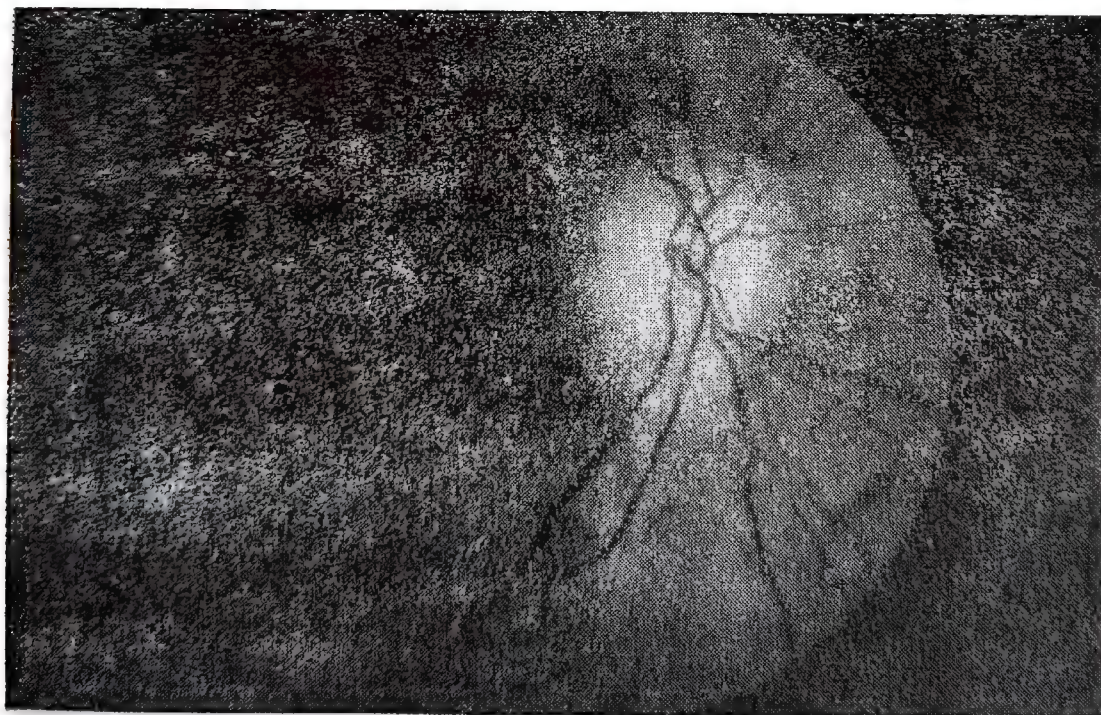


Fig. 279.

Leziunile oculare afectează în primul rând lama vitroasă (cel de al patrulea strat al choroidei descris de Bruch în 1884), alcătuită dintr-un strat extern choroidian și unul intern retinian ectodermic, între care există o serie de fibre conjunctive ce le solidarizează.

Alterarea primară este la nivelul stratului mijlociu unde există și fibre elastice, fapt ce conduce la apariția de fisurări traduse clinic prin „striuri angioide” (ex : fund de ochi).

De asemenea apar leziuni de degenerescență maculară, atrofie a nervului optic și afectarea întregii strome coroidiene și corio-capilare însoțite de microhemoragii.

Sub raport clinic diagnostic aceste leziuni apar la examenul oftalmologic sub forma unor striatii numite stări angioide ; descrierea lor a fost făcută de Bonnet în 1933 care le aseamăna cu fisurile unui sol argilos. Adesea striile acestea alcătuiesc un inel peripapilar ; culoarea lor este roșie (tipul vascular) fie gri-albă datorită unor depozite hialine (tipul pigmentar). Apariția acestor strii este asimetrică, ele apar de obicei după hemoragii oculare urmare a unor contuzii minime ; evoluția lor este lentă, în puseuri progresive, putând fi și staționare multă vreme, iar regresiile lor este excepțională.

Într-o fază tardivă leziunile de corioretinită pot masca aceste stări angioide.

Diagnosticul diferențial al acestor stări angioide din P.X.E. se face cu : liniile pigmentare din atrofia chiororetiniană, cu pliurile pigmentare ale retinei descrise de Law, cu vergeturile lamei vitroase care pot însoți degenerescența maculară senilă.

În afara acestor strii angioide mai întâlnim printre leziunile oculare zone de culoare alb-gălbuie periferice sau centrale considerate fie secreții anormale de substanțe hialine (Magitot), fie formațiuni colagene (Babel), fie forme particulare de degenerescență printr-un proces de autodestrucție provocat de activitatea anormală a lizozomilor ; aceste leziuni care progresează prin apariția unui exsudat seros sau hemoragic pot determina chiar deslipiri de retină.

Se constată de asemenea procese de atrofie corioretiniană, hemoragii retiniene, leziuni maculare (degenerescența senilă, degenerescența disciformă posthemoragică, eredodistrofie corioretiniană ș.a.

Menționăm faptul că striile angioide le mai întâlnim într-o serie de maladii dintre care cităm : sindromul Ehler-Dauros (unde întâlnim și ptoză palpebrală, epicantus, strabism, luxație de cristalin), boala Marfan (ce prezintă îndeosebi luxație de cristalin), elastoza senilă, drepanocitoză, boala Paget.

Sub raport funcțional aceste leziuni histopatologice oculare din P.X.E. se traduc prin următoarele : câmpul vizual fotopic este normal la început dar ulterior alterările maculare conduc la scotoame.

Acuitatea vizuală este scăzută putând diminua până la 1/20 ; sarcina și menopauza constituie circumstanțe agravante. Se produce de asemenea alterarea câmpului vizual scotopic ; limitele câmpului vizual periferic sînt diminuate concentric fie regulat, fie neregulat ; acomodarea la întuneric se face mai greu iar simțul cromatic poate prezenta un deficit la culorile albastru și galben.

Un al treilea grup de semne clinice se datorește sindromului vascular și afectării viscerale.

Se constată la nivelul vaselor un proces de depunere de săruri de calciu ca alterarea limitantei elastice vitreene care devine îngroșată și calcificată, pe alocuri fragmentată. Apar de asemenea alterații de tip degenerativ sau scleros.

Semnele clinice la nivelul sistemului vascular sînt cele ale unei insuficiențe circulatorii periferice; apare claudicația intermitentă de tip crural, nocturn, o răcire a extremităților, dureri poliartrite, senzație de gambe grele sau doar stare de fatigabilitate; la membrele superioare apar paretezii, acrocianoză, diagnosticul diferențial făcîndu-se cu sindromul Raynaud.

Aceste semne pot evolua spre tromboze, obliterări, fenomene de ischemie acută. Pulsul poate diminua în intensitate pînă la abolire, unii autori numind P.X.E. maladia fără puls. Poate apare asimetria pulsului (diagnostic diferențial cu coarctata de aortă), tulburări oscilometrice, indurația și calcificarea unor artere, auscultația marilor trunchiuri arteriale relevînd existența unor zgomote, astfel încît studiul hemodinamicii este foarte important în P.X.E. Menționăm că circulația colaterală reglează în mare măsură aceste tulburări ceea ce explică absența multă vreme a tulburărilor funcționale.

Uneori în P.X.E. poate apare o hipertensiune arterială care prezintă îndeosebi riscul unor hemoragii retiniene sau cerebromeningiene; acest sindrom hipertensiv s-ar explica prin stenoza și ocluzia arteriolelor renale prin pierderea elasticității și calcificare, leziuni consecutiv cărora apar tulburări de irigație renală.

Tulburările la nivelul cordului, aortei și coronarelor sînt mai puțin frecvente comparativ cu insuficiența vasculară periferică ce domină tabloul clinic. Se pot întîlni: suflu sistolic, leziuni valvulare îndeosebi mitrale, tulburări electrocardiografice, fenomene de insuficiență coronariană spastică care nu cedează la trinitrină. Aceste semne clinice își au explicația în apariția unor serii de leziuni histologice printre care cităm: hipertrofia colagenului și reducerea numărului de fibre elastice la nivelul endocardului, transformarea miocardului într-o tramă conjunctivo-elastică, asocierea leziunilor xantelasmice cu un grad de scleroză, cardiomegalie, valvule slab vascularizate, sclerozate și calcificate, hipertrofia fibrelor elastice la nivelul tunicii medii a aortei, fragmentarea intimei cu apariția unor plăci ateromatoase, leziuni coronariene.

În P.X.E. apar de asemenea manifestări neurologice de tipul: crize comițiale, migrene recidivante, paretezii, vertije, nistagmus spontan, sindrom vertebro-bazilar sau Barré-Lieu, manifestări psihice de tipul psihoză depresivă, paranoie, sindrom Korsakoff sau chiar hemoragii cerebro-meningiene subarahnoidiene. Aceste fenomene sînt urmarea leziunilor arteriolare cerebrale asemănătoare cu celelalte leziuni sistemice vasculare din P.X.E.; de asemenea microhemoragiile prezente produc demielinizări ale celulelor nervoase; totodată datorită pierderii elasticității vasele carotide și ramurile lor au o tendință la formarea de anevrisme iar vasele mici sînt sediul unor microanevrisme.

Tot în P.X.E. avem de-a face cu afectarea a numeroase organe atât la nivelul rețelei lor vasculare cât și în structurile lor elastice, ceea ce se traduce printr-un tablou clinic foarte polimorf.

În ceea ce privește aparatul digestiv un semn major este apariția hemoragiilor digestive difuze prin displazia țesutului elastic; se caracterizează prin intensitatea foarte mare, tendința de recidivă, dispariția neașteptată, putînd fi declanșate de sarcină, administrarea de preparate salicilice, de unii alergeni sau de stres care acționează ca factori favorizanți. Diagnosticul etiologic este dificil și în ultimă instanță bioptic; examenul histopatologic ne dă posibilitatea să excludem sindromul Ehlers-Daunos, boala Marfan, elastoza senilă, unde pot fi prezente de asemenea aceste hemoragii digestive.

Menționăm că histologic mucoasa gastrică prezintă leziuni ale elasticului de tipul celor descrise la piele și cord, apar plăci de gastrită atrofică, leziuni vasculare la nivelul stomacului și intestinului, îndeosebi de tipul angiom sau microanevrism calcificat, elastorexie mezenterică etc.

Clinic pot apare în afara hemoragiilor menționate și un sindrom de tip ulceros, de tip gastritic, de tip esofagian (reflux gastro-esofagian), de tip colitic cu diaree și constipație.

Ficatul sub raport clinic poate prezenta următoarele aspecte patologice: icter recidivant, hepatita cronică, hepatomegalie, tulburări hepatobiliare, ciroză hepatică de tip vascular ca urmare a leziunilor vasculare hepatice, leziunilor de scleroză, steatoză hepatică și alterărilor hepatocitelor periangiomatoase; în literatură se descriu și 5 cazuri de angioame hepatice.

La nivelul pancreasului apar alterări ale sistemului trabecular interacinos care conduc la retracții capilare, ale canalelor excretore și îndeosebi ale insulelor Langerhans favorizînd apariția diabetului.

La nivelul aparatului respirator pot apare: epistaxis bronșiectazie, emfizem pulmonar, hemosideroză idiopatică ca urmare a leziunilor structurilor conjunctivo-elastice și vasculare de tip sistemic din P.X.E.

Hematuria poate fi de asemenea prezentă în P.X.E. consecutiv leziunilor vasculare renale.

Sistemul endocrin este afectat; la nivelul tiroidei leziunile îndeosebi vasculare pot conduce la hipotiroidie sau tireotxicoză; hipofiza este rar incriminată citîndu-se doar cîteva cazuri de acromegalie și infantilism pituitar, privitor la suprarenale se citează un caz de hiperaldosteronism cu leziunile la nivelul arterelor suprarenale; biopsia testiculară bilaterală indică o degenerescență elastică, țesut interstițial fibros, leziuni vasculare tipice iar spermograma arată o oligoastenoteratospermie iar clinic un hipogonadism; ovarele sînt atrofice și se constată tulburări de ciclu menstrual, aspect infantil android al caracterelor sexuale secundare, sterilitate sau o fertilitate scăzută.

Tot în P.X.E. există o importantă participare a sistemului osos.

Depozitele calcice pot lua amploarea unui veritabil sindrom osos. Astfel pot apare forme tumorale ale unei calcinoze cutanate indolore, mobile, multiple, voluminoase situate la nivelul articulațiilor cărora le limitează mișcările; totodată pot fi noduli calcinoși subcutanați, diseminați. Histologic prezintă calciu amorf, țesut fibros dens și de granulație cu celule epiteleoide și macrofage.

Apar totodată hiperostoze la nivelul diferitelor oase și chiar a craniului, angioame cavernoase la nivelul vertebrelor, osteite aseptice ca urmare a tulburărilor vasculare și a hipercondensării și demineralizării osoase, alterări ale ligamentelor articulare bogate în fibre elastice, precum ligamentele galbene și consecutiv clinic apariția unei spondilartrite anchi-lozante, cifoscolioze deformante, poliartrite reumatoide, necroze aseptice ale cartilajelor de creștere ca urmare a unor afectări vasculare și consecutiv tulburări de creștere.

Se poate conchide că această maladie a țesutului elastic poate fi plasată în cadrul conjunctivozelor alături de boala Ehlers-Danlos, Marfan, drepanocitoză, boala Paget și osteoscleroză. Afectarea este ubicuitară atât elastică cit și conjunctivă, iar diagnosticul diferențial se face cu o multitudine de maladii ce prezintă semne pe care le întâlnim și în P.X.E.

Sub raport etiopatogenic este o displazie de țesut elastic cu alterarea elastinei în fază precoce probabil la nivelul precursorilor polipeptidici, tulburări care se asociază cu calcificări la nivelul α_2 -elastinei.

TRATAMENT

Este simptomatic. În caz de semne arteritice se poate face un tratament ca pentru arteritele degenerative (magneziu flavonic, tocoferol ș.a.). Se corectează valorile colesterolului și ale glicemiei dacă este cazul.

Anticoagulantele și derivații de rezerpină prezintă riscuri hemoragice și trebuie utilizați cu prudență.

Crizele comițiale beneficiază de tratamentele obișnuite.

Pentru calcinoza cutanată și pentru celelalte procese de calcificare tratamentul cu calcitonină se pare că dă bune rezultate (3 unități calcitonină/kilocorp — 30 zile) putând fi socotit un tratament de viitor diminuând net procesul de calcificare al fibrelor elastice.

Pentru leziunile vasculare (cerebrale, arteriopatii, H.T.A.) ca și pentru protecția retinei trebuie evitate traumatismele și eforturile fizice.

Pentru tulburările digestive se recomandă un tratament antiacid și protector al mucoasei digestive. Conduita în hemoragie digestivă impune inițial transfuzie pentru restabilirea hematocritului și anemiei. Cura chirurgicală nu rezolvă decât parțial și temporar aceste tulburări.

MALADII ÎNRUDITE CU P.X.E.

1. Forme de P.X.E. asociate cu *sindromul Ehlers-Danlos* sau cu *maladia Marfan*.

2. Asocieri morbide cu o afectare marcată a *sistemului cardiovascular* la nivelul coronarelor sau a endocardului parietal sau valvular. Se poate realiza o reală valvulopatie anatomică (Coffman).

Apar similitudini histologice și clinice cu fibroelastoza endocardică caracterizată de asemenea prin proliferarea importantă a fibrelor elastice ale endocardului, apropierea dintre cele 2 maladii putând sugera o etiopatogenie comună. Fibroelastoza după ultimele date este consecința

unei infecții virale cu virus Cocksackie B fapt ce este incriminat de unii autori și pentru P.X.E.

În ce privește alterațiile arteriale din P.X.E. apar o serie de aspecte comune cu arterioscleroza juvenilă Mönckeberg, ambele apărând la vîrstă tină, avînd alterări specifice ale fibrelor elastice din peretele arterial și impregnațiuni calcare ale acestor fibre. De asemenea cu ambele maladii se asociază uneori boala Paget.

3. O altă asociație este între P.X.E. și boala Sharp (calcificare arterială heredo-familială).

De asemenea acrocianoza familială este o entitate ce poate fi socotită înrudită cu P.X.E. în care am găsit uneori acest semn ca unică manifestare clinică în familie.

Afectarea ligamentelor galbene în P.X.E. indică înrudirea acestuia cu cifoscolioza senilă (Szymansky Caro) și cifoscolioza juvenilă extensivă (Bergfors).

4. De asemenea tot în cazul maladiilor înrudite mai subliniem pe baza experienței personale că P.X.E. poate agrava evoluția *reumatismului acut*, a altor conjunctivoze, a lupusului eritematos, a artropatiei deformante, a poikilodermatomiozitei etc.

5. În sfîrșit este necesar să mai emitem cîteva considerații asupra *sindromului osteo-elastic*, asupra asocierii P.X.E. cu osteita deformantă Paget și cu osteoporoza Albers-Shönberg.

Absența elasticului în os (Woringer) și prezența collagenului au ridicat o serie de probleme privind această asociație morbidă. Ulterior Moretti arată existența unor alterații specifice P.X.E. decelate în pereții unei arteriole intraosoase, într-un caz de maladie Paget, ceea ce nu poate explica vascularizația abundentă a osului în această boală, aceeași leziune neputînd provoca și ischemie (în P.X.E.) și hipervascularizație (în boala Paget).

După părerea noastră explicația unor elemente etiopatogenice comune a acestor maladii ar rezida în tulburările metabolice ale țesutului conjunctiv. Ipoteza aceasta își are următoarea argumentație :

Este bine cunoscut că fibrele elastice sînt compuse dintr-o substanță axială proteică (elastina) înconjurată de un strat mucopolizaharidic (elastomucina).

Graham arată creșterea semnificativă a mucopolizaharidelor în leziunile cutanate din P.X.E.

De asemenea că elastomucina se încarcă cu săruri de calciu, fier și cu grăsimi. Ea funcționează astfel ca o veritabilă rășină schimbătoare de ioni cu afinitate fizico-chimică polivalentă.

Ori o asemenea substanță există și în matricea osoasă avînd un rol expres în procesul de osificare și îndeosebi în procesele de precipitare a sărurilor fosfocalcice.

La aceasta se adaugă faptul că elastina nu este decît un mucopolizaharid.

Se poate deci concluda că fibrele elastice prin caracterul lor mucopolizaharidic sînt corespunzătoare prin afinitățile lor biochimice cu matricea osoasă unde în loc de structuri fibrilare ca în tegument avem o dispersare a acestei substanțe mucopolizaharidice. Astfel patogenia sindromului osteoelastic privit ca maladie de conjunctiv, recunoaște aspecte

de osificare de ordin metabolic la nivelul tegumentului și tulburări de osificare scheletice. P.X.E. este o dismetabolie a mucoizilor osificabili avînd astfel un caracter sistemic explicîndu-se în acest mod aceste înrîdiri morbide cu elemente etiopatogenice comune.

SINDROMUL EHLERS-DANLOS

Este descris încă din sec. XVI în mod sporadic drept curiozitate clinică, iar bolnavii au fost numiți „oameni de cauciuc”.

Ehlers (1901) a fost primul care a atras atenția asupra hiperlaxității articulare și cutanate însoțită de hemoragii subcutane. Davlos (1908) a completat tabloul clinic prin descrierea de tumorete cutanate. Înaintea lor, Cernogubov (1891) le-a sesizat și descris detaliat dar din păcate contribuția lui nu a fost suficient sesizată.

MANIFESTĂRILE CLINICE

1. **Cutanate.** Se caracterizează prin hiperextensibilitate cutanată — dar nu și relaxare (spre deosebire de cutis laxa). Totodată pielea e fragilă și apar plăgi după traumatisme minore, plăgi care devin larg deschise fiind nevoie de suturarea lor; deseori se produce dehiscența suturilor, alteori a cicatricelor postoperatorii. Plăgile sîngerează uneori abundent ridicînd problema unor coagulopatii. Frecvent apar hematoame posttraumatice care se organizează fibros și se calcifică. În jurul articulațiilor se dezvoltă „pseudotumori moluscoide” mai ales la genunchi, călcîi și coate.

Se observă și tumorete mici și mai diseminate care la examenul histologic se dovedesc hernieri intradermice de țesut gros analog nevului lipomatos superficial (descriș de Hoffman și Zurhille).

Pot apărea și depozite calcare subcutanate.

Alt tip de modificări apar la nivelul pielii genunchilor, coatelor și a regiunii pretibiale: se observă o atrofie cu hiperpigmentație pe care apar cicatrici atrofice asemănătoare cu vergeturile sau o stare de porchi-lodermie (piele „pestrită” cu atrofii, teleangiectazii, pete hipo- și hiperpigmentate). În aceste regiuni pot apare tumori moluscoide (moi) ce se formează probabil după hematoame organizate fibros.

Pot apărea leziuni buloase posttraumatice asemănătoare cu cele din epidermioliza buloasă.

Hiperelasticitatea poate interesa și cavitatea bucală (buzele și limba, cu al cărei vîrf bolnavii își pot atinge vîrfurile nasului). Se observă frecvente anomalii dentare, asociate cu o boltă palatină ogivală, semne care pînă la descoperirea acestei boli erau interpretate ca pledînd pentru un sifilis congenital.

Pielea palmelor și plantelor pare „în exces” ca o mînușă laxă, urechile sînt căzute „în ansă” sau pot fi extinse, învîrtite, plicaturate etc.

S-au descriș și forme cu hiperelasticitate cutanate localizate la un umăr cu formațiuni de „sferule”. Acrocianoza familială este prezentă

de asemenea, asociată uneori cu crampe în membrele inferioare care cedează paradoxal la chinină.

Se observă frecvente sîngerări (gingivoragii spontane sau după pierderea dinților, după extracții sau postoperatorii, hemoragii prelunge postpartum, melenă) care ridică deseori problema unei coagulopatii familiale de tip hemofilie dar cu testele de coagulare normale.

Deseori există o fragilitate capilară dovedibilă prin testul garoului. Sporadic s-a identificat o deficiență de tromboplastină (factorul IX), de retracția cheagului; efectuarea tratamentelor chirurgicale ridică dificultăți serioase.

Se observa des ectazii varicoase.

2. Sistemul osteoarticular. Una din caracteristicile esențiale ale bolii consistă în hiperextensibilitatea articulară ceea ce permite adevărate „performanțe de circ”. Ele sînt însoțite frecvent de efuziuni traumatiche sau chiar hemartroze.

Relaxarea articulațiilor genunchilor poate produce tulburări de mers. Se observă luxații frecvente ale șoldului, umărului sau altor articulații.

Degetele mîinilor pot fi hiperflectate cu ușurință; s-au descris și sinostoze radio-ulcere sau în alte părți și uneori cifoscolioze.

3. Leziuni oculare: strabism, epicant, sclerotica albastră, microcorneea cu miopie, glaucom, keratocornus, ectopie cristaliniană. Mai pot apare și retinite pigmentare sau chiar dezlipiri de retină.

4. Modificări viscerale. Sînt deseori prezente dar n-au fost suficient investigate. Ele se caracterizează prin hiperelasticitatea conjunctivului: hernii diafragmatice, eventrații, ectazii segmentare, diverticuli gastro-intestinali, anevrisme disecante (similare cu cele din boala Marfan), malformații cardiace congenitale (duct atrio-ventricular etc.), megaesofag, megatrahee, megacolon, emfizem mediastinal repetat, pneumotorax spontan, perforație intestinală spontană.

S-au mai descris: bloc de ramură (pe EKG), rupturi posttraumatice de artere, anevrisme intracraniene. Sistemul nervos central nu e alterat, rinichii pot prezenta o acidoză tubulară.

S-au mai descris și asocieri cu P.X.E., cu osteogeneza imperfectă sau cu boala Marfan.

ASPECTE HISTOPATOLOGICE

Constatările autorilor sînt destul de discordante; unii, majoritatea, descriu augmentarea țesutului elastic cutanat, alții îl găsesc normal (Parting) sau diminuat (Bracon și Stock). Colagenul se pare că apare diminuat. La microscopia electronică fibrele de colagen apar normale.

La microscopia „de baleiaj” se observă o dispariție dezordonată a fibrelor analoagă cu dermato sparaxisul (discutat în cadrul bolii Marfan) al animalelor (Jadsen).

Se pot observa tegumentar aglomerări giganto-celulare; nodulii (sferulele) subcutanați apar ca și chisturi grăsoase, cu tendința la calcificare. Tumorile moluscoide apărute la locurile de presiune sînt elastice. Unii autori (Sulică și colab. — pe 58 bolnavi) au constatat variații

lari calitative și cantitative. Fibrele conjunctive și elastice deseori au fost subțiri și fragmentate, grosimea dermului era uneori diminuată, iar în alte cazuri fibrele colagene reduse și înlocuite cu fibre elastoidotice similare cu elastoidoza actinică. Autorii conclud că nu există manifestări histologice strict specifice pentru fiecare din cele 8 tipuri clinico-metabolice (Hollister) descrise în prezent în literatură.

Menționăm faptul că modificările clinice de hiperelasticitate sugerează o hipertrofie a elasticului cutanat și articular deși aceasta nu s-a confirmat histologic. Se pare că totuși defectul aparține mai mult de fibrele conjunctive care sînt lipsite de rezistența normală. Elasticul ar putea în aceste condiții să fie hipertrofiat compensator față de defectul de collagen.

Hale și Saxl au demonstrat că nivelul seric al inhibitorului elastinei (enzima elastolitică) în sindromul Ehlers-Danlos este de 50—100 ori mai mare ca la indivizii normali ceea ce arată posibilitatea hiperplaziei elastice.

FRECVENȚA ÎN GENETICA AFECȚIUNII

Afecțiunea nu e des observată fiind cunoscute în literatură numai câteva sute de cazuri.

Afecțiunea are un caracter net ereditar. Johnson și Falls revizuiind cazurile publicate în literatură au subliniat caracterul familial al afecțiunii găsind în 16 familii 80 de indivizi atinși de boală cu o modalitate de transmisie dominantă, cu o anumită rată de consanguinitate și o anumită preponderență masculină. Sînt cunoscute familii afectate în 3, 4 sau chiar 6 generații (Mc. Kusick), dar cu o frecvență mai redusă decît în boala Marfan.

Unii autori mai nou au arătat că există un polimorfism clinic corespunzător unei eredități variabile, putîndu-se emite ipoteza unui sindrom E. D. poliformic; diferențele în aspectul clinic pot fi date de modificările patologice ale metabolismului colagenic reflectate prin organizarea și starea funcțională a collagenului.

Hollister a izolat recent după aspectul clinic și defectul metabolic cît și modalitatea de transmitere, 8 tipuri de sindrom Ehlers-Danlos. Această clasificare este în măsură să dea o explicație atît variațiilor în histopatologie cît și în variabilitatea de transmitere.

Clasificarea realizată este următoarea :

I. Tipuri cu transmitere dominantă

S.E.D. tip I : formă gravă cu pielea foarte extensibilă, fragilă și cu cicatrice, articulații hiperextensibile, nașteri premature prin ruptura membranelor ; țesuturi friabile.

S.E.D. tip II : forma „mijlocie“ : extensibilitate cutanată și articulară ușor crescută, uneori localizată numai la mîini și picioare ; țesuturile nefriabile.

S.E.D. de tip III : anomalii minore, articulații hiperextensibile, țesuturi nefriabile.

S.E.D. de tip VIII : pielea cu o hiperextensibilitate și o fragilitate moderată, cu cicatrice, hipermobilitate articulară moderată.

II. Tipuri autosomal-recesive

S.E.D. tip IV : echimoze arteriale, piele pală, leziuni asemănătoare cu tipul III, cicatrici în zonele proeminente.

S.E.D. tip VI : tipul ocular cu leziuni și semne din categoria deficiențelor menționate la clinica bolii și indeosebi sclerotica albastră. Piele palidă, hiperextensibilă, fragilă, articulațiile moderat relaxate, scolioză. Apar deficiențe de lizil-hidrokilază necesar pentru legăturile colaterale ale fibrelor de collagen.

S.E.D. tip VII : similar cu dermato-sparaxisul animalelor cu deficiență de procologenpeptidază ; pielea moderat hiperextensibilă și fragilă, articulațiile foarte relaxate ; deficiențe în procologen N-peptidază cu urmări în ordonarea paralelă a fibrelor conjunctive.

Mai apar leziuni de periodontită severă, liză alveolară, cădere prematură a dinților.

III. Tipuri legate de sex (X)

S.E.D. V : piele hiperextensibilă, fragilă, articulațiile moderat relaxate, defecte cardiace congenitale (valvule relaxate), statură mică, hernii inghinale, excreție urinară crescută de glicozizi, de hidroxilizină. Deficiența în liziloxidaza necesară dezaminării oxidative a lizinei și hidroxilizinei cu rol în stabilirea legăturilor colaterale a fibrelor elastice.

RELĂȚIILE SINDROMULUI EHLERS-DANLOS CU ALTE COLAGENOZE

— Sînt cunoscute sindroame de suprapunere cu *pseudoxantomul elastic*.

— Asociere cu *cutis laxa* : se caracterizează prin plicaturări grosolane, la care se poate asocia emfizem ; se descriu forme primitive și secundare postinflamatorii ; se asociază și alte distrofii ale elasticului (prolaps uterin, abdomen relaxat etc.).

— *Sindromul Bonnevie-Ullrich-Turner* e asociat deseori cu o hiperelasticitate articulară, cu pielea palmo-plantară relaxată și adînc cutată, „peterigion colli” (pliuri proeminente latero-cervicale) — se caracterizează prin nanism, degenerarea gonadelor, malformații cardiace (mai ales de arteră pulmonară), fenotip feminin cu formulă cromozomială masculină.

Tratamentul este asemănător celui din P.X.E.

PIELEA RELAXATĂ*

(Sinonime : *cutis laxa*, *chalazoderma*, *dermatochalazis*)

Manifestări clinice caracteristice : Piele lipsită complet de elasticitate, subțire, flască, atîrnînd în pliuri de dimensiuni variabile, pînă la desfigurarea regiunii. Se descrie o formă congenitală (excepțională) și

* 1. *Sams W. M.* — *Cutis laxa*. În vol. „Clinical Dermatology”. Ed. D. J. Demis, R. L. Dobson, J. McGuire. Harper & Row Publ. 1979.

2. *Maier N., Lazăr Voichița, Opincaru Ecaterina* — Observații biochimice privind metabolismul proteoglicanilor în neurofibromatoza Recklinghausen. *Derm. Vener.* (Buc.), 1977, 22, 213.

o formă comună apărută la bătrâni. În formele cu apariția tardivă, modificările sînt cu un debut insidios și o evoluție lentă-progresivă, fiind atinse cu precădere pleoapele inferioare (fig. 280), abdomenul (fig. 281) și fesele (fig. 282).

În forma congenitală, copilul apare ca avînd „prea multă piele”, cu facies ca de bătrîn. Se diferențiază de progeria (Gottron) în care nu se constată decît faciesul îmbătrînit, fără plicaturarea exagerată produsă de relaxarea elasticului.

Forma cîștigată (cu apariție la vîrstă de peste 50 de ani) deseori debutează la pleoapa inferioară („blefarochalazis”) cu eventual ectropion al pleoapei, plicaturări ale frunții sau feței, apoi o „cădere” în pliuri flasce ale pielii abdomenului și regiunii pelvine.

Defectul fundamental : la secțiunile histologice, elasticul apare mult diminuat, cu fibre degenerate granular, ușor digerabile cu elastază (enzima elastolitică specifică). Aorta și plămîinii sînt afectați prezentînd o alterație identică din partea fibrelor elastice. Spre deosebire de pseudoxantomul elastic și sindr. Marfan, nu se observă depuneri de calciu. Mucopolizaharidele acide în piele și serul bolnavilor sînt mult crescute (fenomen comun cu alte elastoze). Enzimologic se constată scăderea nivelului seric al *inhibitorului* elastazei, realizînd un dezechilibru al sistemului elastază-inhibitor care reglementează descompunerea metabolică a fibrelor adulte. Odată cu scăderea inhibitorului seric al elastazei se constată și creșterea moderată a cupremiei și a alfa-2-globulinei (Sams).

Evoluția afecțiunii este progresivă, cointeresarea viscerală în formele de apariție tardivă fiind frecvent observată și caracterizată prin afectarea plămînilor (emfizem pulmonar). Interesant de notat e faptul că și în emfizem s-a constatat același dezechilibru enzimatic elastază-inhibitorul elastazei. Alte complicații : pneumotorace spontan. S-au descris și complicații cardiocirculatorii ca : anevrism aortic, hipertrofie ventriculară dreaptă secundară emfizemului, bloc de ramură. Decesul survine prin bronhopneumonie secundară emfizemului, edem pulmonar sau complicațiile anevrismului. Asocierea cu hernii este frecventă.

Tratamentul medicamentos este absent, cel chirurgical este inefficient.

Există un număr de afecțiuni care se caracterizează de asemenea prin alterarea sistemică a fibrelor elastice, expuse în acest volum : sindromul Marfan și Ehlers-Danlos, care se disting printr-o simptomatologie clinică complet diferită, pseudoxantomul elastic afectează alte teritorii (laterocervical, axilar, inghinal), fundul de ochi prezintă „striurile angioide” caracteristice, elasticul cutanat este augmentat, dar fibrele sînt fragmentate grosolan. Depunerea de calciu amorf sau fin granular este o observație constantă.

Alte sindroame apropiate : (1) *elastoidoza cutanată actinică* („pielea senilă”) observată cu precădere la bătrîni pe suprafețele cutanate expuse cronic la soare (frunte, față, ceafă), se prezintă cu o plicaturare grosolană, pielea e de consistență catifelată dar fără „căderea în falduri” și de o tentă gălbuie, notată de Milian sub denumirea de „piele citreină”



Fig. 280.



Fig. 281.



Fig. 282.



Fig. 283.

(fig. 283). Histologic se observă înmulțirea fibrelor elastice de o tinctorialitate modificată, apropiată de a colagenului („elastoid“). Elastoidoza actinică poate apărea și la adulți tineri expuși cronic-profesional la razele solare (agricultori, muncitori forestieri, pescari, marinari) mai ales cu păr blond și iriși albaștri. Ea este o stare precanceroasă fie pentru epitelioame bazocelulare cutanate fie pentru epitelioame spinocelulare de buză inferioară.

(2) *Neurofibromatoza Recklinghausen*, maladie congenitală rareori familială transmisibilă autosomal-recesiv, de o evoluție progresivă-lentă este caracterizată prin pete pigmentare, tumori moluscoide pendulate, tumori solide de țesut neurofibromatos solide (herniate prin

derm) sau plexiforme, mari, moi care „atîrnă“ realizînd elastoliza descrisă de către d'Alibert (fig. 284) ușor asemănătoare cu pielea relaxată, dar asimetrică, interesînd o singură regiune anatomică. Ca și în alte afecțiuni ale sistemului elastic, mucopolizaharidele serice sînt mult modificate (2).

(3) *Cutis verticis gyrata* (pachidermia vorticelată a pielii capului) este o malformație congenitală dar poate să apară și cîștigat. În formele congenitale leziunea realizează o suprafață profund cutată, care imită circumvoluțiunile cerebrale, dar este net delimitată. În formele cîștigate limitele acestei leziuni sînt difuze și apar de obicei în contextul unei acromegalii (fig. 285).

Osteopetroza (Boala Albers—Schönberg)

Osteopetroza numită și boala oaselor de marmoră, a fost descrisă de Henri Albers-Schönberg în 1904 și face parte ca „șef de serie“ din grupa displaziilor osoase condensante, reprezentînd forma cea mai gravă (Fazakas, Mureșanu și col., 1969). Din aceeași grupă fac parte boala Camurati-Engelmann, meloreostoza (Léri), osteopoikilia și alte hipercondensări localizate.

În țara noastră observații privind osteopetroza au fost publicate de Rădulescu (1935), Grigorescu și col. (1950), Spineanu (1966), Ciorba și Oprețescu (1967) și Fazakas și col. (1969) ultima cu o bibliografie amplă.

Afecțiunea are un caracter eredo-familial și se decelează mai ales radiologic, prin hipermineralizarea osoasă fie generalizată fie regională. Oasele lungi, în afară de îngroșarea și hipermineralizarea epifizodiazară prezintă dispariția totală sau parțială a canalului medular (fig. 1), vertebrele apar cu condensarea platourilor, iar osul iliac prezintă o hiper-

condensare globală sau zonală. Fracturile patologice după traumatisme minore sînt frecvente (fractura mandibulei după extracții dentare sau a colului femural după căderi banale). Genetic se descriu (Cocchi) patru



Fig. 284.



Fig. 285.

tipuri de transmitere :

— tipul I monofen-dominant (apărînd în mai multe generații), cel mai des observat, care se caracterizează printr-o osteoscleroză simetrică cu o evoluție lent, progresivă, diagnosticul fiind pus incidental cu ocazia unor examinări radiologice pentru fracturi sau alte motive. Debutul e în copilărie iar modificările cu timpul cuprind aproape întregul schelet ;

— tipul II polifen-dominant este caracterizat printr-o simptomatologie dar cu o evoluție malignă : atrofie optică unilaterală sau bilaterală, anemie prin mieloscleroză și un deznodămînt letal prin infecții grave înainte de a cincea decadă. Radiografiile arată și atingerea oaselor late și a vertebrelor, densificările osoase sînt mai exprimate iar fracturile se complică cu osteomielită ;

— tipul III monofen-recesiv se caracterizează prin apariția maladiei numai într-o singură generație ;

— tipul IV polifen-recesiv are o evoluție malignă precoce (din primii ani de viață), cu evoluție letală din prima decadă, cu retardarea dezvoltării corporale, macrocefalie, microdontie, tulburări vizuale precoce (atrofie optică prin compresiunea dată de strîmtarea canalului optic).

exoftalmie, hipoacuzie precoce și progresivă (prin compresiunea n. acustic), hidrocefalie și eventual tetanie și anemie de tip hemolitic (Cocchi).

Osificarea encondrală este precoce: persistența oaselor prea de timpuriu mineralizate, duce la deformări scheletice, mai ales la nivelul oaselor lungi, cu displazia „în măciucă” a zonei epifizo-metafizare.



Fig. 286.

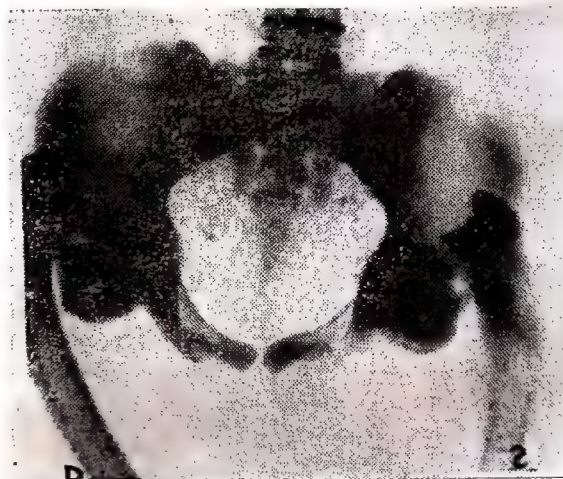


Fig. 287.

De menționat că în cadrul tipului IV se descriu două variante: (a) cu o evoluție malignă precoce și (b) cu o evoluție incipient benignă.

Avînd ocazia cu mulți ani în urmă ca împreună cu prof. Fazakas să urmărim timp mai îndelungat un caz tipic de tip II, cu manifestări osoase cu eburnarea oaselor lungi (fig. 1), de hipercondensare a platourilor vertebrale (fig. 2), condensări areale ale coxalului și fractură patologică a colului femural (fig. 2), la care am decelat și un pseudoxantom elastic familial afectînd și alte două surori ale bolnavului, ultimele ne reprezentînd și eburnări osoase, am constatat în cadrul maladiei conjunctivului cutanat calcificări dermice circumscrise care coexistau cu elastorexia tipică pseudoxantomul. Depozite de calciu se eliminau prin piele spontan bolnava culegîndu-și „pietricelele” eliminate prin leziuni acneiforme.

În dermă au fost identificate chiar formațiuni de osificare (fig. 5).

Bolnava a decedat în decada a treia a vieții, autopsia fiind descrisă de Fazakas și Mureșanu (1969). Era clară asocierea dintre două colagenoze ereditare: osteopetroza, boală prin definiție cu hipermineralizare osoasă iar pseudoxantomul elastic prin precipitarea sărurilor fosfocalcice pe fibrele de elastic patologic fragmentate (Căpușan și col., 1962). Aspectul particular al cazului era oferit de osificarea cutanată de tip metastatic, cu grăunțe de calcificare sau osificare, arătînd că structură patolo-

gică a collagenului a fost comună pentru ambele tipuri de țesut conjunctiv (osos și cutanat). Cazul servește ca argument pentru încadrarea osteopetrozei între collagenozele cu depunere de săruri fosfocalcice, cu atât mai mult cu cât echilibrul metabolic fosfocalcic atât în boala Albers-Schönberg cât și în pseudoxantomul elastic rămâne între limitele normale.

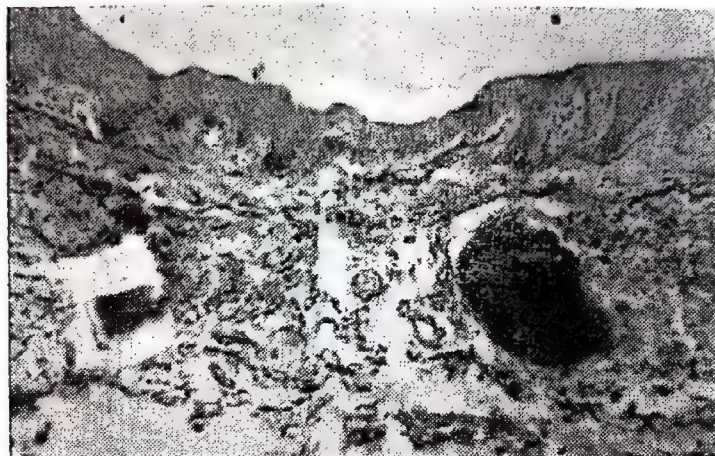


Fig. 288.

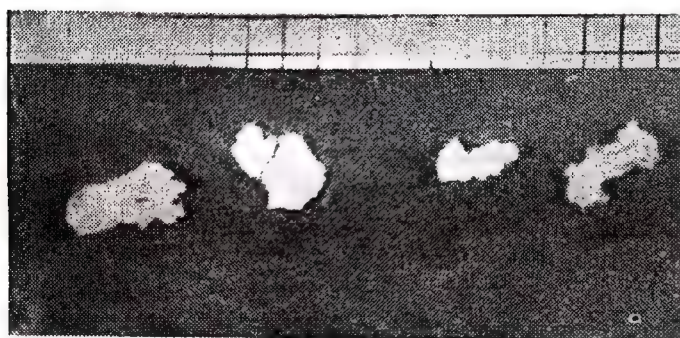


Fig. 289.

Din aceeași grupă a osteopatiilor familiale hipercondensante fac parte și următoarele afecțiuni :

1. **Boala Camurati-Engelmann** (sinonime : periostita hiperplaziantă diafizară, osteopatie hiperostozică infantilă), care se caracterizează prin îngroșarea omogenă a oaselor lungi, cu deosebire în porțiunea lor diafizară, și mai puțin ale oaselor late (craniul) dispoziția schematică a modificărilor fiind redată în fig. 6 (după Cocchi). Cavitățile medulare a oaselor lungi rămâne parțial deschisă iar epifizele spre deosebire de osteopetroză nu prezintă condensări. Afecțiunea are un caracter familial-genetic cu transmitere recesivă. Evoluția e progresivă și se însoțește cu o atrofie musculară care în mod identic progresează.

Histologic se constată îngroșarea progresivă a periostului în timp ce compacta rămâne subțire (Cocchi). Aspectul radiologic general se prezintă cu hipercondensări osoase sistemice afectând mai ales oasele lungi în porțiunea lor diafizară, cu o „topografie inversă” față de osteopetroză (Cocchi ; Vereanu) (fig. 6).

2. **Meloreostoza** (osteoză eburnantă monomelică) a fost descrisă de către Léri în 1922 și denumită astfel pentru că hipercondensarea reproduce aspectul picăturilor de ceară ce se scurg pe suprafața unei luminări. Boala e caracterizată printr-o condensare osoasă care la radiografii apare

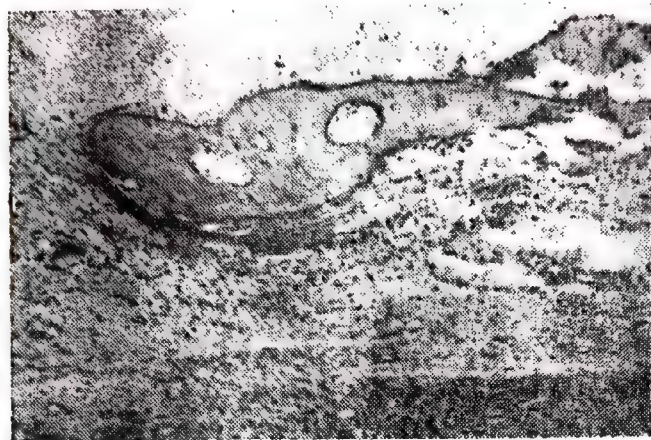


Fig. 290.

atingând oasele lungi ale unui membru (sup. sau inf.) în toată lungimea sau segmentar. Schematic, aspectul radiologic e redat după Cocchi în fig. 292.

Microscopic se observă o hipermineralizare asemănătoare cu osteopetroza. Subiectiv și funcțional maladia e asimptomatică. Genetic se consideră o displazie recesivă cu o foarte slabă penetranță. Nu se cunosc asocieri morbide.

3. **Osteopoikilia** („boala oaselor pătate”) a fost descrisă de H. Albers-Schönberg în 1915 și se caracterizează prin hipercondensări depistabile radiologic, rotunde sau ovalare cu diametrul de 2—5 mm, situate selectiv la epifize, metafize, carp, tars, cu posibilități de modificări evolutive (resorbții sau extinderi, sau modificări de sediu și formă). Aspectul general e redat schematic după Cocchi în fig. 293.

Afecțiunea are un caracter ereditar. Clinic e asimptomatică, diagnosticul e incidental prin radiografii efectuate pentru alte boli, de ex. poliartrita cronică reumatoidă (Simu și col., 1982).

Transmiterea e prin dominanță simplă iar la o treime din cazuri se constată asocieri cu dermatofibroamele lenticulare diseminate, realizând sindromul Buschke-Ollendorff (1928). Sînt cunoscute cazuri de asociere cu cheloidele spontane (hiperplazii dermice proliferative, proeminente după infecții foliculare minore), ridicînd cu tărie ipoteza unei patogeneze comune în sensul unei conjunctivoze osteocutanate (Căpușan și col. 1962).

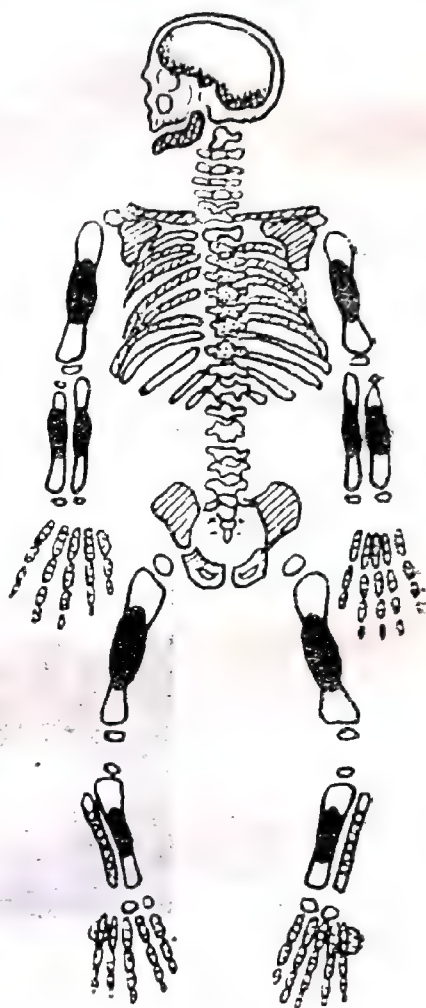


Fig. 291.

Concluzii „coincidențele” de afectare simultană prin hipercondensare osoasă (b. Paget, osteopetroza, osteopoikilia) și alterarea conjunctivului cutanat în diversele sale compartimente (fibre colagene sau elastice) atrag atenția asupra unei suferințe comune genetico-metabolice a mezenchimului

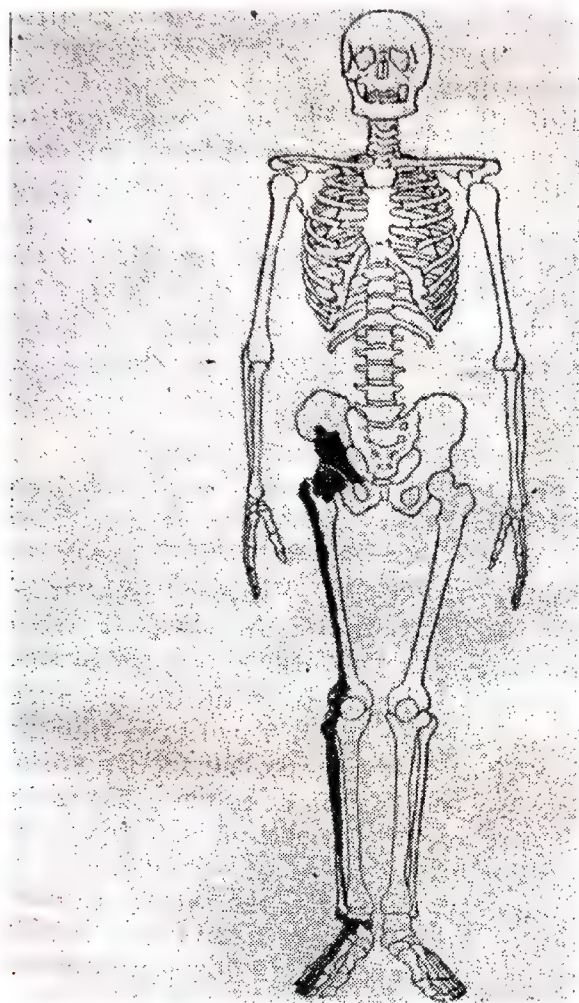


Fig. 292.

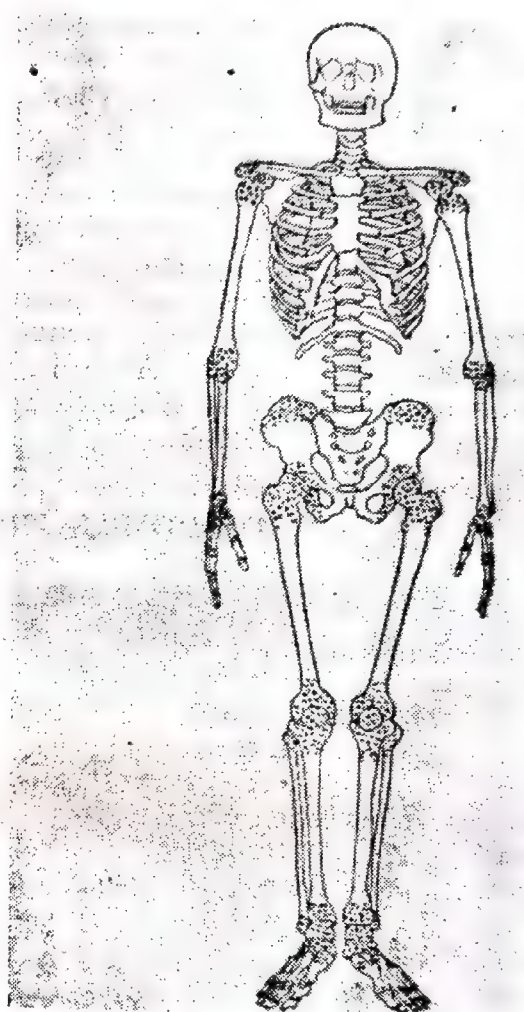


Fig. 293.

lui osos și dermic realizând sindromul osetocutanat. Menționăm că Mosinger (1957) consideră că b. Paget face parte dintre conjunctivoze.

DISPLAZIA CONDROECTODERMICA

(Sindr. Ellis-van Crefeld)

Sindromul e caracterizat printr-un aspect general asemănător cu cel din condrodisplazie : nanism cu membre scurte și trunchi normal (Vereanu), unghii mici friabile, traversate de șanțuri, dinți neregulați și vicios implantați, părul evident rarefiat. Se poate observa și o polidactilie precum și malformații cardiace. Afectiunea poate fi considerată ca o displazie complexă ecto-mezodermică.

DISPLAZIA ONICO-SCHELETICĂ (Boala Fong)

Identificată de Fong în 1946 ca o disgenезie cu transmitere autosomal-dominantă, e caracterizată prin displazii unghiale (aplazie sau hipoplazie) mai ales la mâini, simetric (2—3 degete) asociate cu modificări scheletice : anomalii de genunchi (genu valgum), aplazie sau hipoplazie de rotulă, a capului radial (cu eventuală subluxație), hipoplazie de olecran și mai ales, prezența „cornului iliac” bilateral, cu proeminența laterală „în cioc” a crestei iliace. Sînt cunoscute forme complete și incomplete (Vereanu). Se pare că boala e polifenotipică dată de mai multe gene separate (Fruchter, citat de Vereanu).

Foarte apropiat sau poate chiar identic e *sindromul unghie-rotulă* (Rook), identificat ca o disgenезie autosomal-dominantă cu o expresie fenotipică variabilă dar cu penetranță ridicată și cu conexiuni și cu sistemul de grupe sanguine ABO. În unele cazuri s-au descris și prezența unei glomerulonefrite prin displazie renală. Excreția de mucopolizaharide prin urină e crescută (Rook).

SINDROMUL TRIHO-RINO-FALANGIAN

Afecțiunea a fost descrisă în 1966 de Giedion, definită prin următoarele trăsături cardinale : anomalie pilară, dismorfism nazal și alterarea falangelor. Afecțiunea e o disgenезie autosomal-recesivă (Beurey).

Displazia pilară se manifestă prin rarefierea părului de pe cap, care crește încet, e uscat și casant. La biopsie se observă rarefierea foliculilor pilari iar la examenul microscopic al firului de păr se observă o displazie de tipul tricorexiei nodoase (Beurey). Se mai pot constata : alopecia sprincenoasă laterală, rarefierea genelor și absența parțială sau totală a pilozității axilare și pubiene (Beurey).

Nasul e displazic, în formă de „pară”, rotunjit, iar oasele nazale deseori rănîn moi. Se mai observa : hipoplazia masivului facial superior, teleangiectazii faciale, adenoame sebacee, urechi jos implantate, buze subțiri și arcuate.

Oasele : falanga a treia e deformată *conic*, frecvent apare o brahi-falangie cu degete scurte (mai ales degetul 2 și 3) similar cu acrodisplazia epifizo-diafizară descrisă de Brailsford (citat după Beurey), degetele sînt deviate în ax dar nedureroase și cu păstrarea stării funcționale. La nivelul falangelor se pot observa condensări osoase. S-au descris cazuri cu asociere de genu varum, necroze epifizare, deformări toraco-rahidiene, deplasarea rotulei, hiperlaxitate articulară cît și modificări ale capului femural care apare mic, plat și asemănător cu cel din boala Legg-Perthes-Calvé, dar fără necroză aseptică, exostoze cartilaginoase diafizo-metafizare ale oaselor lungi. Compresiunile vasculare sau nervoase date de aceste exostoze pot provoca dureri sau simptome vasculare. Sînt cunoscute și cazuri de degenerescențe maligne osoase, apărute la vîrsta adultă (Beurey).

Ca semne accesorii se observă : talia mică, anomalii bucodentare ca bolta ogivală, vicii de implantare dentară, dinți supranumerari, retro-

gnație, ginecomastie, hipotiroidie, diabet sau hipoglicemie, retardare mentală, malformații cardiace sau renale.

OSTEITA DEFORMANTĂ (Boala osoasă Paget)

Afecțiunea a fost descrisă în 1877 de James Paget, dar observații privind un tablou clinic asemănător au fost publicate și anterior. Denumirea de osteită deformantă a fost folosită pentru prima dată de Czerny (1873) cu referire la o afecțiune inflamatorie interesând ambele tibii cu aspect de „osteomalacie locală a tibiei” la un adult tânăr, dar cu un tablou clinic deosebit, eventual superpozabil cu o boală Paget locală. Tablouri clinice similare au fost descrise în schimb de Rullier (1812), de Wrany (1867) și de Wilkes (1867), ultimul citat și de Paget, care au constatat o „hipertrofie de spongioasă” a oaselor, iar Wilkes a notat și vascularizația intensă a oaselor (autorii citați după Woodhouse).

După descrierea originală a lui Paget, afecțiunea se caracterizează printr-un debut la vîrsta medie sau „mai tîrziu”, evoluția hiperacută și afebrilă fără răsunet asupra stării generale, eventual cu greutate în mers și o fatigabilitate progresivă iar ca semn caracteristic modificări ale oaselor privind mărimea și direcția lor. Boala atinge simetric și cu predilecție oasele extremităților inferioare: membrele inferioare deformate din cauza unei curburi anterioare a tibiei, rămîn suficient de puternice pentru a suporta greutatea corpului. Craniul se mărește, bosele frontale se lărgesc, pelvisul se lărgesc iar coloana vertebrală se prăbușește, apare scurtată datorită unei cifoscolioze care într-o fază tardivă produce tulburări respiratorii și cardiace (fig. 294 și 295).

Schinz distinge trei forme: monoostică, oligoostică (cea mai frecventă) și generalizată, ultima fiind excepțională. În ordinea frecvenței oasele afectate sînt: vertebrele,

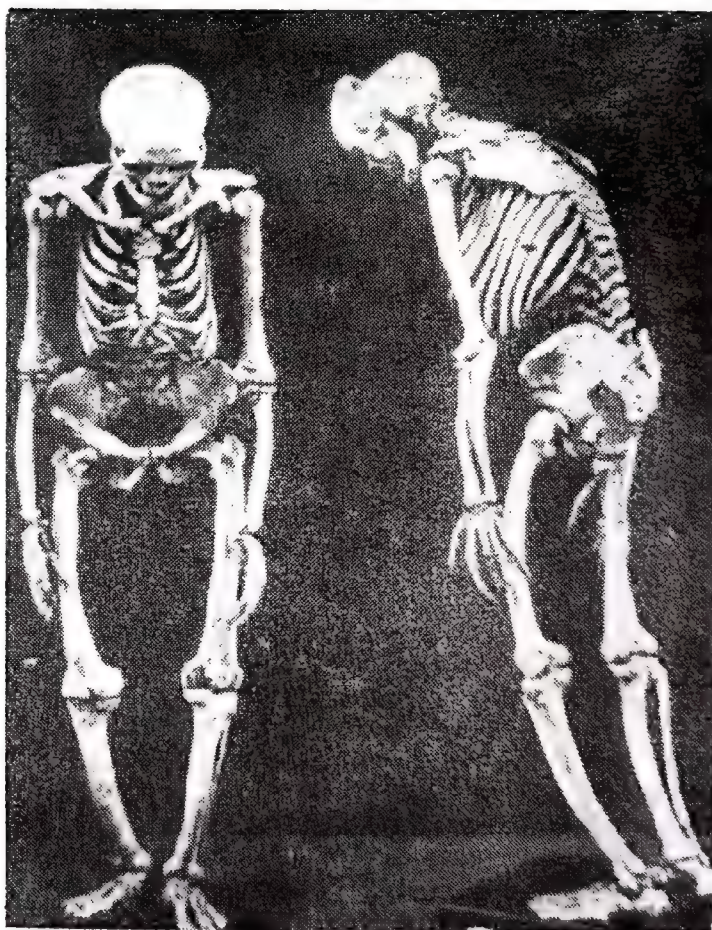


Fig. 294.



Fig. 295.

femurul, tibia, craniul, bazinul, clavicula, humerusul, coastele și mai rar altele.

Local, zona afectată prezintă o hipertermie vizualizabilă și prin termografie corespunzătoare unei hipervascularizații. După Edholm (citată de Medrea) ar fi vorba de microanevrisme osoase care măresc fluxul local sanguin.

Macroscopic se observă îngroșarea neregulată a corticalei osoase și alterări de zone osteoporotice cu altele de hipercalcificare, eventual hiperostoze. Canalul medular apare lărgit, ocupat de o măduvă fibroasă. Ele se traduc la radiografii prin hipertrofia globală a osului cu remanieri structurale și modificări de formă: tibia se încurbează în plan sagital, femurul în plan frontal, craniul se deformează, trunchiul se scurtează și se flectează datorită

unei cifoscolioze, articulațiile coxofemorale prezintă o artroză avansată. Zonele de poroză osoasă favorizează fracturi patologice.

Între examenele de laborator se remarcă creșterea fosfatazei alcaline legată de remanierile osoase date de hiperactivitatea osteoclastică. Bilanțul fosfocalcic urinar și sanguin în general este în limitele normale, în schimb eliminarea de hidroxiprolină prin urină e crescută, elemente ce pledează pentru afectarea colagenului osos.

CONSIDERAȚII CLINICO-STATISTICE

De la început și mai ales în cursul evoluției bolii, bolnavii se plâng de dureri osoase, interpretate la început ca reumatice, gutoase sau nevralgice.

Oasele atinse devin mai moi, iar cele lungi se încurbează.

Afecțiunea are un caracter ereditar, variabil între 16—17% (după Singer) până la 70% (după Taylor).

Complicațiile osoase se caracterizează prin fracturi, compresii nervoase radiculare și posibilitatea apariției de tumori osoase maligne.

Frecvența afecțiunii e variată, se pare că cele mai numeroase cazuri au fost descrise în insulele britanice, observații mai rare fiind raportate în Europa de Vest, excepțional în cea de est și America de Nord. Schmorl (1932) în Germania pe baza unui număr de peste 1000 de necropsii cu examinări osoase, a notat prezența bolii la cazurile de peste 40 de ani, în proporție de 3%. Pygott (1957) pe baza examinărilor radiologice osoase de rutină, a stabilit diagnosticul de boală Paget la persoanele de peste 45 ani, într-o proporție de 2,8%, cu rezerva că frecvența formelor infraclinice ar putea fi și mai mare.

Histologia : deja Butlin avînd ocazia de a necropsia bolnavii observați de Paget, a relevat o activitate osteoclastică importantă cu resorbții osoase realizînd arii cavitare. Meunier (1977) stabilește pe baza unor examinări histologice complexe, următoarele trăsături importante : creșterea densității osoase în zonele subperiostale, hiperactivitate osteoblastică, ducînd la un bilanț metabolic pozitiv, la o structură haversiană, lamelară anarhică (fig. 296), și o hiperactivitate osteoclastică cu numeroase osteoclaste mari și multinucleate cu remanieri osoase lacunare. Rebell și col. (1980) au remarcat în osteoclaste încă din 1974 numeroase incluziuni paracristaline intranucleare, evidențiate electronomicroscopic. Prin tehnicile de laborator de imunohistologie aceste incluziuni au putut fi identificate ca fiind identice cu virusul rujeolei, realizînd o infecție cronic-persistentă, datorită probabil unor deficiențe imunitare. Deficitul imunitar ar putea explica nu numai evoluția cronică a bolii dar prin înscirarea genomului viral în cel nuclear, ar putea da explicația unui proces neoplazic osos, care după cum se știe este întîlnit în boala Paget (osteosarcom sau tumoră cu celule gigante).

Datele de mai sus privind evidențierea virusului rujeolic au fost constatate și de Haymovits și col. (1977) care au observat și o agregare familială de grup de histocompatibilitate HL-A.

După părerea noastră, osteita Paget are în patogeneză o importantă componentă de collagen. De fapt sărurile fosfocalcice care mineralizează osul se precipită pe matricea conjunctivă numai dacă aceasta e normală, în acest sens de o importanță deosebită fiind mucopolizaharidele (proteoglicanii), care funcționează în acest sens ca adevărate rășini schimbă-

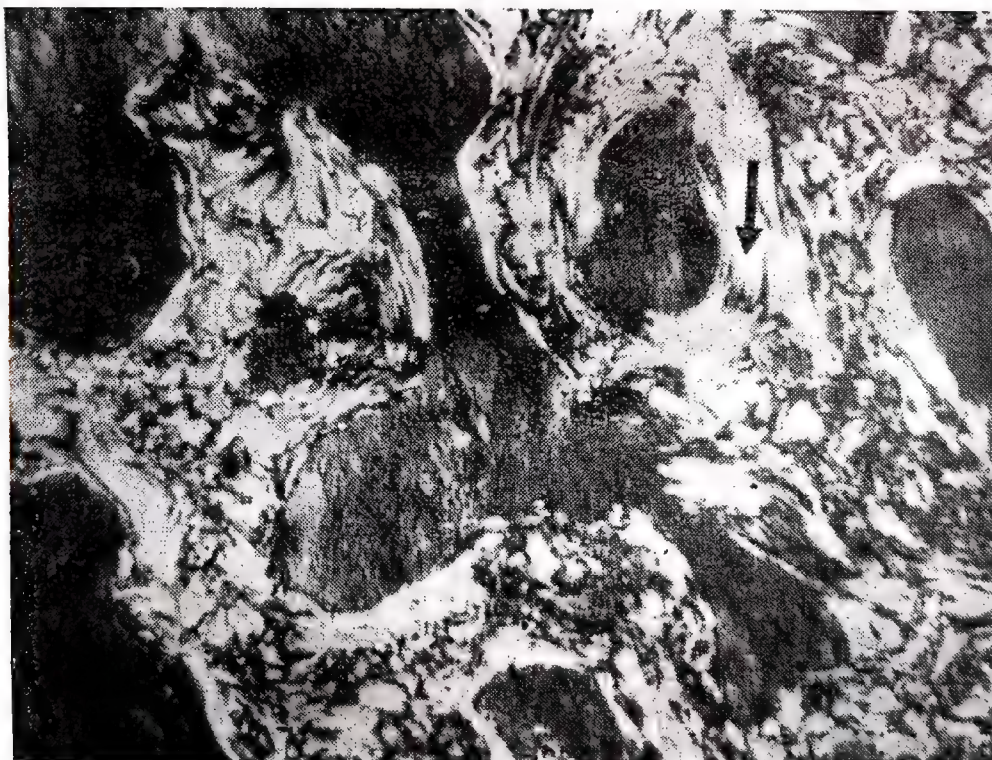


Fig. 296.

toare de ioni, prin încărcarea lor electrică avînd o afinitate față de calciu, fier, colesterol etc.

Argumentul că b. Paget n-ar fi o conjunctivoză pentru motivul că fibrele conjunctive din oasele afectate își păstrează periodicitatea caracteristică la microscopia electronică (Singer) nu e de reținut, întrucît această structură periodică este păstrată și în sclerodermie, colagenoză tipică.

E de reținut în schimb faptul că mucopolizaharidele sînt prezente în matricea proteică osoasă, și au cu toată probabilitatea un rol în precipitarea sărurilor fosfocalcice, chiar în condițiile unui bilanț metabolic mineral normal (Graham-Smith și col. 1962 ; Fraser și King, 1957).

În acest sens aducem și unele argumente inspirate din lucrările noastre anterioare (Căpușan, 1965) : autoimplantul experimental de mucoasă de vezică urinară (bogată în celule mucipare) realizează un model experimental de calcifiere „în situ” (de tip metastatic) ; un alt exemplu e furnizat de formarea cochiliei fosfocalcice la crustacei în jurul substanței mucoide corespunzătoare corpului. Un alt argument este furnizat de sediul electiv al gravelelor fosfocalcice în organele cavitare umane, bogate în secreție mucinoasă (vezica urinară și biliară) (Bruda și col., 1964).

În sprijinul ipotezei noastre vin și argumentele ridicate de Mc. Kusick :

— agregarea familială, comună pentru bolile de collagen (în acest sens aducînd proba unor pedigreeuri familiale conclusive și pentru boala Paget) ;

— există un număr important de asocieri cu striurile angioide ale fundului de ochi, realizînd așa-numitul sindrom Terry (dezbătut de noi în capitolul pseudoxantom elastic) ;

— calcificarea mediei arteriale (boala Mönckeberg) este frecvent observată : Harrison și Lennox au observat calcificări valvulare în cca. 40% la bolnavii cu osteită Paget, realizînd o proporție de 5 ori față de grupul de control. La bolnavi pot surveni și calcificări extrascheletice și chiar calculi urinari, favorizați prin modificările substanțelor mucoide din urină.

— Efectul la început spectacular al calcitoninei (hormon tiroidian derivat din celulele parafoliculare de tip C din medulara tiroidiană), cu efecte de scădere a calcemiei. Acest hormon obținut azi și pe cale sintetică, are efecte favorabile în boala Paget, dar ele se dovedesc limitate în timp, în sensul că apare un fenomen de rezistență „în platou” eficiența sa scăzînd treptat (Singer). Or dacă modificările din boala Paget ar fi numai de natură mineral-metabolice, dirijate hormonal, ele ar trebui să fie constante și permanente.

În concluzie, am inserat boala osoasă Paget în această monografie, fiind convinși că un rol important în patogeniza efecțiunii e jucat și de matricea mucoproteică osoasă, dar din păcate cercetări prin analizele privind mucoproteinele, glicoproteinele și de acid sialic (din serul sanguin), care ar putea obiectiviza presupunerea de mai sus, în boala Paget după informația noastră n-au fost efectuate pînă în prezent.

OSTEOGENEZA IMPERFECTA

Primele cazuri au fost descrise de Ekman (1788), studii mai ample au fost publicate de Lobstein (1833) care a denumit-o osteopsatroza idiopatică. Numeroși autori mai ales francofoni o denumesc boala Lobstein sau boala van der Hoeve (1918) sau boala „scleroticelor albastre”. Afecțiunea poate fi considerată ca o boală ereditară a matricei conjunctive osoase, oasele prezentînd o osteoporoză ereditar-transmisibilă. Caracterele principale ale bolii se pot rezuma în : fragilitate osoasă, sclere albastre și surditate.

ASPECTE CLINICE

Modificările osoase prezintă ponderea majoră a afecțiunii. În forma cu *debut congenital*, fragilitatea e maximă astfel că ele se pot rupe chiar în uter, cu deces intrauterin, sau „intra partum”. La naștere copilul prezintă extremități scurte, aspectul dînd naștere la confuzii cu achondroplazia. În forma cu manifestare *tardivă* afectarea osoasă este mai redusă, uneori singura manifestare perceptibilă clinic fiind culoarea albastruie a scleroticelor și apariția unor fracturi „spontane” din copilărie sau după declinul sexual (traumatisme minime sau minore). Radiologic se identifică o formă cu oase groase condensate, alta cu oase poroase și subțiri și a treia cu chisturi osoase (Fairbank). Craniul e „membranaceu” la copii, cu persistența oaselor wormsiene, extremitățile sînt scurte și mici (micromelie) și încurbate spre torace, respectiv spre abdomen.

La radiografie, craniul are un aspect mozaicat (persistența oaselor wormsiene) care pot fi vizibile toată viața. Fragilitatea exagerată a craniului permite hemoragii cerebrale intra-partum.

Pot fi observate „mătănii costale” ce se pot confunda cu cele din rahitism, dar ele sînt consecința unor fracturi patologice cu formare de calus hipertrofic. Uneori se constată o hidrocefalie progresivă.

În formele cu debut tardiv, fracturile oaselor antebrațelor, ale falangelor sau femurului (cu calusuri vicioase hipertrofice), apărute după traumatisme minore sau contracții musculare puternice (dezlipirea olecranului) pot avea rolul de



Fig. 297.

moment revelator. Fracturile sînt însoțite de dureri relativ moderate, vindecarea lor are loc într-o perioadă relativ normală dar cu un calus hipertrofic, sugerînd un osteosarcom (fig. 297), sau insuficient, cu pseudoartroză consecutivă. Spre deosebire de osteita deformantă progresivă Paget, nu s-au observat degenerescențe sarcomatoase (Mc.Kusick). Pot apărea și exostoze (fig. 298).

Oasele lungi au corticala subțire, pe alocuri îngroșată. Vertebrele pot avea o formă biconcavă exprimată. În general predomină osteoporoza și numai pe alocuri eburnări osoase. Se constată scolioza. Adulții au membre scurte și încurbate ridicînd probleme de diagnostic diferențial cu achondroplazia (fig. 299). Se poate observa „tibia în iatagan“, torace infundibuliform, arahnodactilie (ca în sindr. Marfan), torace „în carenă“ sau deformări pelvine. Dinții se cariază precoce, sînt fragili, colorați gălbui sau cenușiu, dentina e hipoplazică.

Articulațiile sînt excesiv de mobile ca și în boala Ehlers-Danlos (Mc. Kusick), musculatura e hipotonă. Se pot observa rupturi de tendoane, de obicei bolnavii au hernii sau picior plat.

Ochii prezintă sclerotice albastre (cu tentă albăstruie). Se mai pot observa: opacifierea periferiei corneei (arcul juvenil), keratoconus, megacornee, ectopie cristaliniană (Mc. Kusick).

Pielea e subțire, transparentă, asemănătoare cu cea senilă. Vasele subcutanate sînt fragile putînd apărea hematoame după traumatisme minore. Semnul garoului deseori este pozitiv. Exceptional pot apărea atrofii cutanate punctate (Blegward și Hauxthausen) sau asocieri cu elastoza perforantă serpiginoasă (Biebl și Streitmann).

Auzul: surditatea apare inconstant dar precoce fiind de tip otosclerotic (coclear-nervos), pot apărea premonitor vîjiituri sau accese de vertij.

Manifestări viscerale: ele sînt primordial vasculare (calcificări ale arterelor periferice, ale arterelor pulmonare sau cerebrale). S-au observat și defecte cardiace congenitale variate (Mc. Kusick).

Echilibrul mineral fosfocalcic e normal, dar frecvent fosfataza alcalină e crescută (datorită remanierilor osoase). Uneori se observă un deficit de coagulare.

Neurologic se pot observa polinevrite periferice (prin compresii rahidiene), dar au fost semnalate și tulburări cerebeloase progresive, tulburări din partea nervilor cranieni inferiori (glosofaringian, hipoglos) sau de compresiune medulară la nivelul găurii occipitale (apofiza odontoidă).

Frecvența afecțiunii e redusă, nu există o distribuție preferențială pentru vre-un continent sau rasă umană. Transmiterea e autosomal dominantă sau posibil recesivă (Mc. Kusick), manifestările în ordinea frecvenței fiind: scleroticele albastre, fracturile și deformările osoase, otoscleroza. În circa 40% din cazuri toate simptomele sînt prezente (Bell). Freda și col. apreciază frecvența la 1/60 000 de nașteri. Apariția afecțiunii la homozigoți e un argument puternic pentru caracterul ereditar al bolii, cu frecvența mai mare la femei (Schultze).

Modificări histologice: oasele prezintă o subțiere a corticalei și ale trabeculelor spongioase. În substanța fundamentală se observă pre-



Fig. 298.

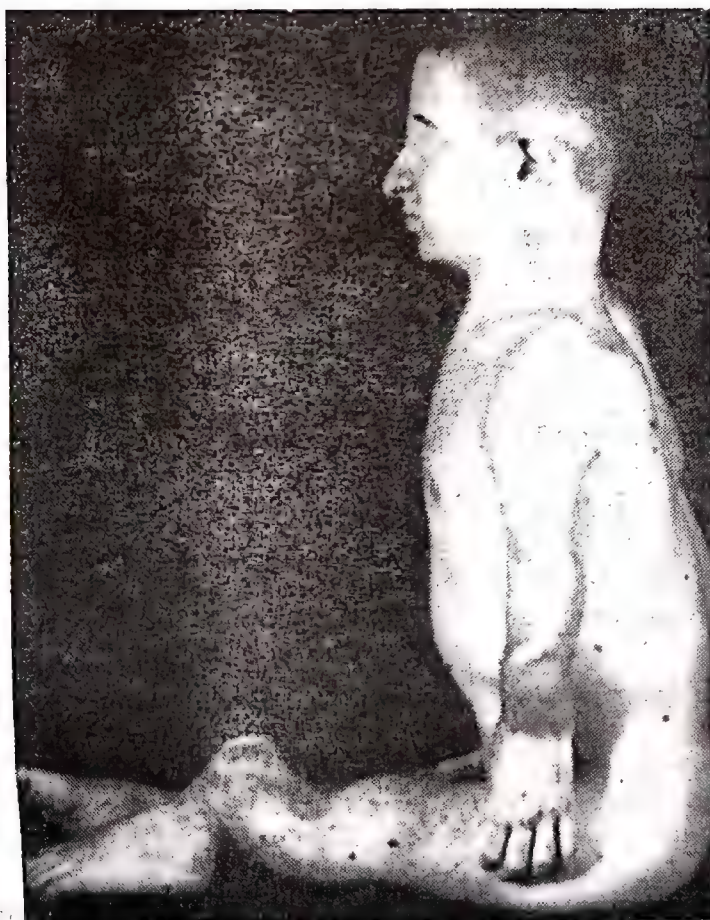


Fig. 299.

zența unui material bazofil Schiff pozitiv și o abundență de fibre reticulice, toate reprezentând după Follis, o matrice imatură.

Engfeldt și col. prin tehnici microradiografice, de microscopie polarizată și prin difracția razelor X, au observat dispoziția anormală a cristalelor de săruri fosfocalcice (hidroxiapatita) și a fibrelor de matrice organică mucoproteică, cu asemănări față de situația din oasele fetale. În piele se remarcă absența sau reducerea importantă a fibrelor de collagen și abundența fibrelor reticulare (de precolagen), situație prezentă și în sclerotice, care sînt mai subțiri permițînd prin transparență evidențierea culorii coroidiei, fapt ce conferă nuanța lor albăstruie. Leziunile urechii interne sînt apropiate de ale otosclerozei (Mc. Kusick).

Defectul fundamental e biochimic (metabolic) și corespunde unei insuficiente maturizări a collagenului, care rămîne în faza de precolagen.

Afecțiunea are corespondente în regnul animal la bovine (anosteoplasia congenitală), la pisici siameze și la rasa de cîini „caniche” (osteogeneza imperfectă). Canigia și col. au observat o proporție ridicată de prolină, Chowers și col. au constatat o aminoacidurie globală ridicată.

Evoluția bolii la om se caracterizează prin manifestări majore fie în perioada prepuberală fie în cea de menopauză, fapt ce ridică rolul factorilor hormonal-sexuali, care se știe că au o influență deosebită în controlul matricei conjunctive și al osificării. Acești hormoni au efecte favorabile la animale cît și în osteoporoza umană a vîrstelor înaintate, dar în osteogeneza imperfectă efectul lor n-a fost încă precizat (Mc. Kusick).

Diagnosticul diferențial e de stabilit față de osteoporoza idiopatică a copilului (fără sclere albastre) posibil a fi o formă oligosimptomatică a maladiei, întrucît hiperaminoaciduria și în aceste cazuri e prezentă, fenomen care ridică posibilitatea unor conexiuni și cu boala Fanconi. Picnodistrofia (Maroteau-Lamy) e o afecțiune apropiată dar nu identică, transmisibilă autosomal-recesiv și e caracterizată prin sclerotice albastre, fragilitate osoasă, fontanele persistente, micrognatie (mandibula mică) cu absența virtuală a ramurei mandibulare ascendente, hipoplazia claviculelor și osteoliza falangelor terminale. Se consideră că celebrul pictor francez Toulouse-Lautrec ar fi suferit de această boală. De remarcat că unele din aceste caracteristici sînt comune și cu disostoza cleidocraniană (Mc. Kusick). Acondroplazia se pretează de asemenea la confuzii, dar capul mare, trunchiul normal și extremitățile scurte o diferențiază relativ ușor.

Tratamentul afecțiunii este încă neprecizat, dar se întrevide un efect hormonal-metabolic.

NEUROFIBROMATOZA ȘI BOALA ALBRICHT

Atragem atenția din capul locului asupra faptului că sub denumirea de boală Recklinghausen sînt descrise două afecțiuni distincte: (1) neurofibromatoza și (2) osteita fibrochistică prin hiperparatiroidism (Milcu) care nu pot fi confundate.

Neurofibromatoza e o disgenезie complexă congenitală neuro-ectomezodermică de tip dominant datorită unei mutații genetice labile și

cu o slabă penetranță. Incidența formelor fruste e apreciată la 1 din 3000 de nașteri dar a celor cu expresie fenotipică completă e incomparabil mai redusă (Rook).

Afecțiunea a fost descrisă sumar de Smith (1849), simptomatologia clinică și histologică a fost precizată de Recklinghausen în 1882, motiv pentru care, maladia e denumită și boala Recklinghausen (Edeiken și Hodes).

Relația dintre neurofibromatoză și boala Albright e încă neprecizată dar în ambele afecțiuni există modificări cutanate, respectiv cel puțin pete hiperchrome de mărimi diferite și pigmentație variabilă (așa-numite pete „café-au-lait”), în schimb în boala Recklinghausen clasică, defectele osoase sînt reduse sub forma unei scolioze (în jumătate din cazuri) produsă de afectarea vertebrelor toracice inferioare, cu o angulație evidentă. Scolioza poate fi însoțită de o cifoză interesînd mai ales regiunea cervicală. Pot apărea prăbușiri de coloană, date probabil de resorbții osoase cu înlocuirea țesutului osos prin proliferări neurofibromatoase (Edeiken și Hodes). Oasele pot prezenta eroziuni marginale, leziuni chistice și hiperplazii focale, ramoliri zonale ale oaselor lungi prin tumori adiacente (mai ales costale). O patogeneză identică se presupune a fi și cauza leziunilor chistice osoase, prezente mai ales în iliac, mandibulă sau vertebre. S-au observat și pseudoartroze produse prin decalcificări, urmate de eventuale fracturi cu calusuri insuficient consolidate (Edeiken și Hodes). În boala Albright leziunile osoase sînt cu mult mai exprimate prezentînd asociat, ca un sindrom major, displazia fibroasă a oaselor, motiv pentru care afecțiunea e denumită și ca atare. Se cunosc însă cazuri, în care ambele afecțiuni au fost prezente distinct la frați, arătînd patogeneză apropiată a lor (Rook).

Aspectul clinic *cutanat* în neurofibromatoză este polimorf dar caracteristic (Vulcan) : pete „café-au lait” de la culoarea brună deschisă pînă la cenușie cu mărimi variate, cu dispoziție neregulată, dar uneori net metamerică, care apar pe fondul unei hiperpigmentații difuze (fig. 300). Al doilea simptom e constituit din tumorete pediculate sau sesile, moi, fie apărînd ca o „stafidă atașată de piele printr-un pedicul îngust” sau neurofibroame adevărate (schwanoame) realizînd tumorete fuziforme de-alungul unui nerv, tumorete care realizînd un orificiu dermic inelar, herniază producînd elevații moi și reductibile prin inelul amintit (fig. 301). Al treilea tip de leziuni e realizat prin tumori plexiforme mai mici (de la alună pînă la o nucă) sau mari, uneori enorme, de dimensiunea unei traiste cîntărind mai multe kg, care atîrnă flasc, sînt de obicei hiperpigmentate, și se caracterizează printr-o moliciune frapantă (dermatoliza Alibert), sau realizînd la membre hipertrofii pseudoelefantiazice (fig. 302).

Leziuni pot apărea și în cavitatea bucală (numai în circa 10% din cazuri), rareori solitare, sub forma unor tumori papilomatoase sau o macroglosie unilaterală.

Oligofrenia sau retardarea mintală sînt deseori observate.

Osos, pe lîngă simptomele descrise, sînt cunoscute și cazuri asociate cu osteomalacia produsă prin defecte tubulorenale. Sînt cunoscute și cazuri în care s-au constatat defecte endocrine ca stări addisoniene,



Fig. 300.



Fig. 301.



Fig. 302.

acromegaloide, de hiperparatiroidism, ginecomastie sau feocromocitom (Rook).

Manifestările neurologice apar în circa 40%, fiind produse de una sau mai multe tumori neurofibromatoase intracraniene, gliom optic sau astrocitom cu simptome de epilepsie focală sau majoră. Tumori neurofibromatoase pot apărea și la nervii periferici.

Evoluția: leziunile cutanate prezintă puseuri evolutive mai ales la pubertate sau în timpul sarcinei, arătând dependența lor endocrină, la naștere de obicei apar numai petele hiperchrome, celelalte leziuni dezvoltându-se treptat. Prognosticul e depedent de tumorile profunde (ale tractului digestiv, ale sistemului nervos central sau ale tractului urinar).

Dintre analizele de laborator, VSH, proteinemia totală și fracțiunile electroforetice, glicemia, lipemia, colesterolemia, transaminazele, creatina și creatinina nu prezintă modificări semnificative în schimb Maier și col. (1977) au evidențiat perturbări importante în spectrul glicoproteinelor serice și mai ales al mucopolizaharidelor acide din urină. Primele marchează creșteri la valori duble față de normal în timp ce seromucoizii rămân la titru normal. Acidul sialic seric de asemenea prezintă valori semnificativ crescute. Mucopolizaharidele *urinare* sînt crescute la de trei ori față de limita superioară a normalului cu creșterea mai ales a condroitin-sulfatului. Prin aceasta, neurofibromatoza se apropie de unele mucopolizaharidoze ca sindromul Morquio, sindr. Ulrich-Sheie sau sindromul Maroteaux-Lamy.

Boala Albright (fibroplazia poliostotică) denumită și sindr. Albright-Mc. Cune-Sternberg sau fibrodisplazia osoasă polichistică, este apropiată de b. Recklinghausen prin existența maculelor pigmentate („café-au-lait“) care apar deja din primul an de viață, cu localizare preferențială pe trunchi, fese și coapse, cu o localizare orecum corelată cu leziunile osoase. Modificările scheletice debutează în prima decadă de viață prin dureri și eventual fracturi patologice, urmate de deformări osoase. Radiologic se observă chisturi și rarefierii (fig. 303, 304), care explică fracturile patologice. Calcemia și fosfatemia sînt normale dar fosfataza alcalină e crescută. S-au observat și tulburări endocrine sesizabile mai ales la sexul feminin în vîrsta puberală sub forma unei pubertăți precoce. S-au descris forme cu localizare poli- și uniostotică (Edeiken și Hodes). În cazuistica raportată pînă în prezent, ambele sexe sînt în mod egal afectate.



Fig. 303.



Fig. 304.

Ca patogeneză se acceptă că sindromul corespunde unei anomalii de dezvoltare a mezenchimului, cu înlocuirea țesutului spongios și umplerea cavității medulare cu un țesut fibros puțin calcificat.

S-a descris concomitența și altor anomalii : coarctarea aortei, rinichi rudimentari, anevrisme aortice congenitale, deficiențe mintale.

Leziunile osoase ca și în boala Recklinghausen, se pot maligniza sarcomatos.

PACHIDERMOPERIOSTOZA (Osteoza acromegaloidă)

Afecțiunea se caracterizează prin modificări interesând predominant pielea și oasele extremităților. Ea este foarte apropiată dacă nu identică cu osteoartropatia esențială. În aceste sindroame apare și afectarea pielii păroase a capului cu o pachidermie vorticelată (pielea apare încrețită la fel cu circumvoluțiunile cerebrale). Aceasta din urmă poate apărea fie în cadrul pachidermoperiostozei, a acromegaliei sau solitar ca o malformație de tip nevic, în ultima eventualitate leziunea fiind precis delimitată și congenitală.

Pachidermoperiostoză apare predominant la bărbați, transmiterea apărând ca autosomal-dominantă. Formele secundare apar ca și stările acromegaloidice paraneoplazice în carcinoame pulmonare adenoide sau epidermoide bronhogene, mezotelioame pleurale, bronșiectazii severe, abcese pulmonare și cu mult mai rar în neoplazii gastrice, esofagiene, timoame ș.a.

Manifestările osoase se caracterizează printr-o periostoză proliferativă cantonată mai ales la membrele inferioare (tibia, peroneu) sau superioare (radius, cubit) și mai ales la oasele metacarpiene și metatarsiene cu îngroșarea compactei, dar fără alungirea osului. Sunt cunoscute cazuri cu osificări tendinoase și ligamentare.

Pielea prezintă o hipertrofie a conjunctivului și creșterea cantitativă (în histochimie) a mucopolizaharidelor.

Formele primare debutează în adolescență : pielea feței și a capului (cu deosebire a frunții și scalpului) se cutează grosolan. Apare o ptoză palpebrală care conferă un aspect somnolent. Pielea scalpului apare intens plicaturată cu aspect de „cutis verticis gyrata”. Îngroșarea cutanată dată de hiperplazia dermică se observă și la mâini și picioare iar activitatea sebacee și sudoripară devin crescute.

Mâinile și picioarele devin mai mari ca și în acromegalie, iar îngroșarea compactei osoase a falangelor metatarsienilor și metacarpienilor contribuie la creșterea de volum, reprezentând un semn patognomonic. Concomitent pot apărea și deformări articulare.

Evoluția e progresivă în timp de mai multe decade, după care situația în formele esențiale (ne-paraneoplazice), devine staționară. În unele cazuri s-a descris concomitența unei ginecomastii, în altele o stare de retardare mintală.

Diagnosticul diferențial comportă separarea entității în primul rând față de acromegalie, în care hiperplazia osoasă atinge și scheletul cefalic (mandibula, scheletul facial, craniul), apar modificări de vedere, iar

creșterea extremităților este neîntreruptă. Sindromul Rosenthal-Kloepfer întrunește leucomul cornean juvenil, modificări scheletice acromegaloide (în special proeminența laterală a arcadelor sprincenoase și modificări cutanate de pachidermoperiostoză (Rook ; Touraine).

După cercetări mai noi (Krüger și Halves), relațiile dintre pachidermoperiostoză și acromegalie sînt strînse : în ambele afecțiuni există pachidermia vorticeleată a scalpului iar în pachidermoperiostoză au fost descrise și cazuri cu adenom hipofizar cu nivele crescute de hormon somatotrop, în ambele afecțiuni existînd și o agregare familială.

BIBLIOGRAFIE

- Rook A. — Genetics in dermatology (In vol. „Textbook of Dermatology“ red. Rook, Winkelmann, Ebling, vol. I) Ed. Blackwell Oxford, 1972.
 Krüger H., Halves E. — Deutsche med. Wschr. 1981, 106, 1294.
 Touraine A., Solente G., Golé L. — Presse méd. 1935, 43, 1820.

MUCOPOLIZAHARIDOZE DETERMINATE GENETIC

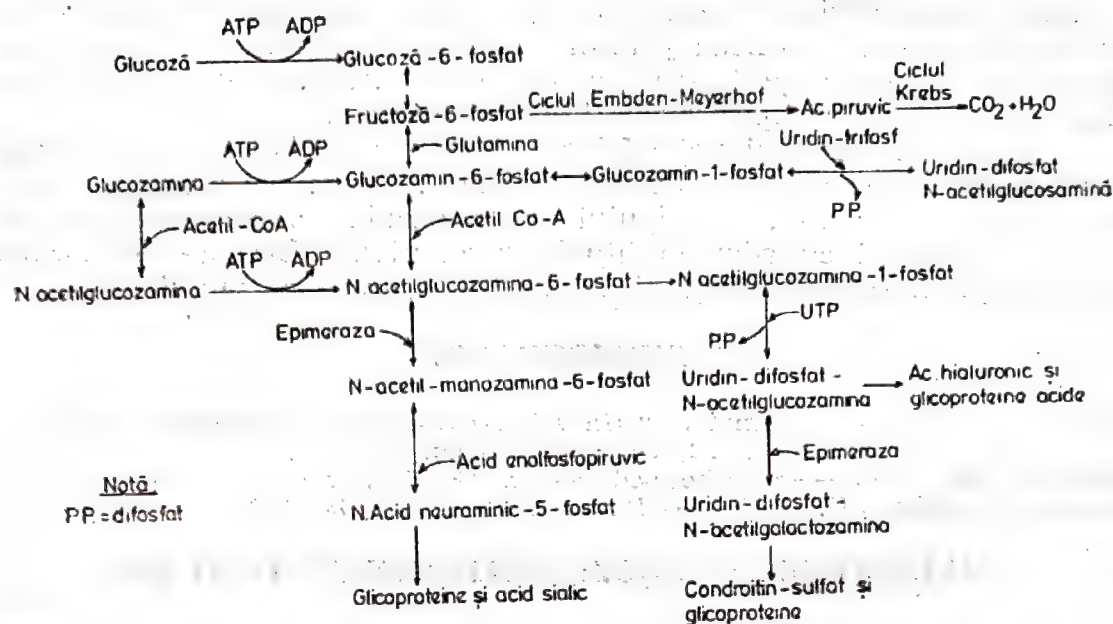
După cum am mai amintit, substanța fundamentală bogată în mucopolizaharide (denumite mai nou și proteoglicani) are implicații importante, dar încă insuficient cunoscute, în patologia conjunctivului. Sinteza fibrelor colagene este strict codificată genetico-metabolic. Din acest motiv, în colagenozele caracterizate prin înmulțirea acestor fibre (ca de ex. sclerodermia) modificările sînt de ordin cantitativ dar nu și calitativ-electronoptic, fibrele păstrîndu-și periodicitatea normală. În schimb, biosinteza fibrelor elastice și reticulare e supusă unor variații largi atît cantitative cît și calitative (în diselastoze și reticuloze) dovedind că sinteza lor e mult mai liberă și cu mult mai puțin strict codificată genetico-metabolic.

Un mecanism de sinteză și mai labil se observă în cazul proteoglicanilor, care prezintă o mare diversitate biochimică și o capacitate reactivă promptă : proteoglicanii au o cale complicată de sinteză permițînd numeroase erori congenitale, dar intervin și în procesele inflamatorii, realizînd în inflamația acută modificări caracteristice denumite „spectrul de fază acută“ (Lazăr și colab., 1981). Sinteza proteoglicanilor e efectuată mai ales de celulele conjunctive, posibil și de alte celule, pornind de la glucoză și trecînd prin numeroase procese enzimactice (acetilare, aminare etc.), care sînt redate schematic în figura 305 (reprodusă după Harper, 1973).

Cercetările privind structura lor diferențiată sînt în plină desfășurare, și ca urmare nomenclatura lor este variată de la un autor la altul, creînd o oarecare confuzie.

BIOCHIMIA GLUCOZAMINGLICANILOR

Substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, distinctă de componentele celulare și fibroase, se caracterizează între altele și printr-un variat grad de metacromazie (la colorația cu albastru de toluidină sau alți coloranți policromatici). Componenta sa biochimică specifică e dată de hexozamine, cu reprezentant principal glicosaminglicanii



BIOSINTEZA SCHEMATICĂ A GLICOPROTEINELOR
(după Harper)

Fig. 305.

(prescurtat GAG). GAG se regăsesc în toate compartimentele țesutului conjunctiv dar cantitatea lor variază : de ex. în derm, aortă și tendoane conținutul în GAG este de aproximativ 0,5%, în timp ce în cartilajul hialin este de circa 20%.

GAG sînt heteropolizaharide care constau din unități repetate de dizaharide modificate : un zahăr aminat-bazic (glucozamina) și un zahăr „acidificat” acidul hexuronic. Excepție face keratan-sulfatul în care glucozamina e legată de galactoză prin legături glicozidice. După cum am arătat, aceste zaharuri sînt legate strîns de metabolismul glucozei.

Dizaharidul dominant este redat în cele următoare :

	reziduul I	reziduul II
1. Hialuronat	Acid beta glucuronic	beta-N-acetil glucozamin
2. Condroitin-6 sulfat	Ac. beta glucuronic	beta-N-acetil-galactozamin-6-sulfat
3. Condroitin-4-sulfat	Ac. beta-glucuronic	beta-N-acetil-galactozamin 4-sulfat
4. Dermatan-sulfat	Ac. alfa-1d-uridinic Ac. beta-glucuronic Ac. glucozamin-uridinic	beta-N-acetil-galactozamin 4-sulfat beta-N-acetil-galactozamin 4-sulfat beta-galactosamin-6-sulfat
5. Keratan-sulfat	beta-galactozamin acid	beta-galactozamin-6-sulfat
6. Heparinoide	alfa-1d-uridin-acid acid beta glucuronic ac. beta-glucuronic ac. alfa. d-uridinic ac. alfa. d-uridinic	alfa-N-acetil-glucozamina N-acetil-glucozamina N-acetil-glucosamin-sulfat acid D-glucuronic alfa-glucuronic-sulfat

Schema 10

În fig. 306 se redau formulele unităților dizaharidice.

Se observă că exceptînd hialuronatul, toate sînt sulfatate.

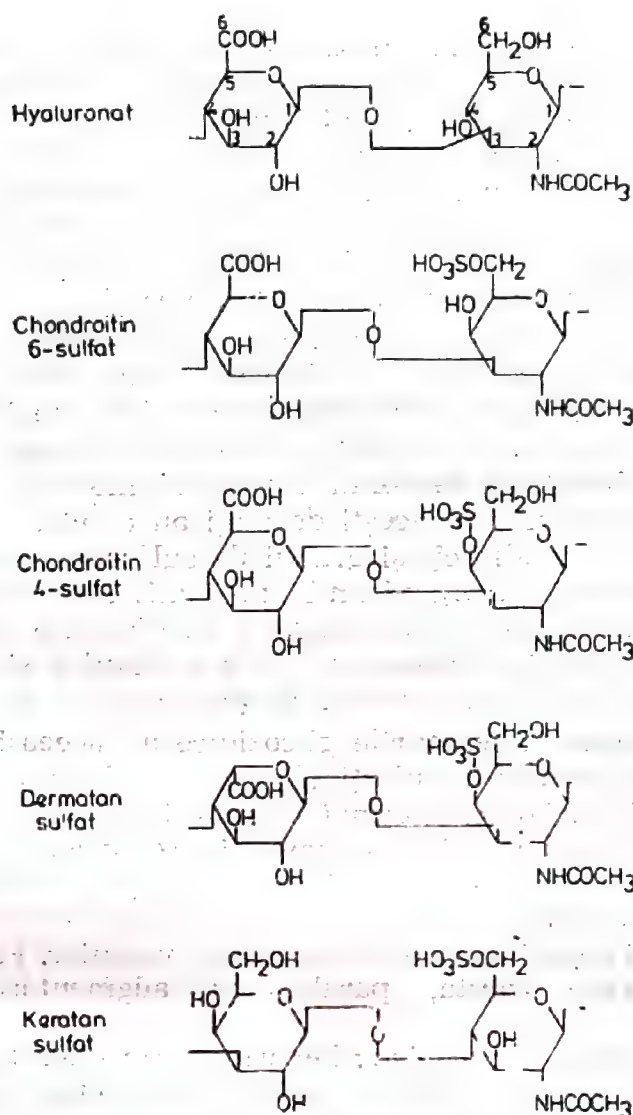


Fig. 306.

Caracteristicile fizice și distribuția lor în unele tipuri de țesut conjunctiv sînt redată mai jos (după Kanke și colab., 1981) : Schema 11.

Produsul	gr. mol. (10 ³)	unit. de sulfat pe disaharid	Țesutul de origine
Hialuronat	4 000—8 000	—0—	piele, umoare vitroasă, lichid sinovial, cartilaj
Condroitin-sulfat 4— și 6	5—50	0,1—1,3	cartilagiu, corne, oase, piele, perete arterial
Dermatan-sulfat	15—40	1—3	piele, valve cardiace-tendon, perete arterial
Keratan-sulfat	4—19	0,9—1,8	cartilagiu, corne, disc intervertebral
Heparina	6—25	1,6—3	plămîn, ficat, piele, mucoasa intestinală
Heparan-sulfat	?	0,4—2	plămîn, perete arterial

Schema 11

Hialuronat : unitățile repetitive constau în acidul glicuronic legat de N-acetil-glucozamină. Este component al capsulei pneumococilor, streptococilor ca și al umorii vitroase, lichidului sinovial și al cordonului ombilical. Concentrația în țesutul conjunctiv lax (de ex. lichidul sinovial) este ridicată (1—3 mg/cm³). În soluții formează o suspensie viscoasă motiv pentru care se consideră ca agentul lubrefiant al lichidului sinovial. Are calitatea de a îngloba apă în spațiile intermoleculare formînd o matrice gelică. Are un rol important în agregarea biologică a cartilagiilor.

Condroitin-sulfatii sînt compuși din legături de acid D-glicuronic legat prin legătură glicozidică cu N-acetil-glucozamina. Polimerii sînt sulfatii prin sulfotransferaze care utilizează PAPS (adică 3'-fosfo-adenozin-5'-fosfosulfat), ca donor de sulfat și care catalizează formarea grupărilor esterice sulfatate la carbonul 4 sau 6 în molecula de N-acetil-galactozamină. De remarcat că acești derivați au o relativă heterogenitate privind lanțul polizaharidic cît și gradul de sulfatare. Condroitin-sulfatii sînt cei mai abundenți în organismul uman atît în țesuturile moi cît și în schelet, concentrația lor în cartilagii și în discurile intervertebrale e de peste 10%. Proporția dintre condroitin-sulfatul-6 și -4 se modifică cu vîrsta, ultimul fiind predominant în țesuturile în curs de calcificare.

Dermatan-sulfatul : legăturile glicozidice au aceeași poziție și configurație ca și în condroitin-sulfatii (fig. 307), diferența fiind dată prin prezența acidului iduronic. Dermatan-sulfatii prezintă o variabilitate structural-chimică cu posibilitatea creșterii proporției de sulfatii (acidul sulfoiduronic sau sulfat-o-glucuronic). Dermatan-sulfatul a fost izolat inițial din pielea, tendoanele și valvulele cardiace de porc, ulterior s-a regăsit în cantități semnificative și în peretele vascular. Proporția de dermatan-sulfat crește cu vîrsta, paralel cu augmentarea collagenului fibrozat.

Heparan-sulfatul și heparina : heparina e considerată ca un amestec de două disaharide care se repetă : L-idurosil-D-acetilglucozamină-6-sulfat. Heparan-sulfatul are o structură esențial identică cu heparina, diferă prin conținutul în radicali sulfurați și N-acetat, locul biosintezei și situația în organism fiind ca o componentă de suprafață celulară a vaselor sanguine, spre deosebire de heparină care se regăsește intracelular (mastocite), și care are și o acțiune anticoagulantă, absentă la heparansulfat.

Keratan-sulfatul se caracterizează prin absența acidului hexuronic, în locul căruia apare o hexoză neutră D-galactoza, al doilea component fiind D-N-acetil-glucosaminil-6-sulfatul. Conținutul total de sulfat e variabil. Apare exclusiv în cartilagii, nucleul pulpos și corneea.

CONSIDERAȚII GENERALE DESPRE PROTEOGLICANI

Se acceptă în general că majoritatea GAG în stare nativă apar în legătură covalentă cu proteinele sub forma de proteoglicani. Proteinele constituie nucleul de fixare prin serină de care se atașează prin legături covalente lanțurile de polizaharide sus-amintite prin secvența de tetrasa-

haride : acid glucuronic-galactoză-galactoză-xiloză, care se leagă de grupa hidroxilică ($-\text{COOH}$) a serinei.

Cele mai mult studiate fracțiuni de proteoglicani sînt cele din septul nazal care conține aproximativ 5—10% proteine și care conține în majoritate lanțuri de condroitin-sulfat, mai puțin keratan-sulfat.

Biosinteza proteinglicanilor și a glicosaminglicanilor

Treptele de biosinteză cuprind : a) formarea lanțului proteic, b) legarea hidratului de carbon de lanțul proteic de suport și elaborarea polizaharidelor și c) legarea lanțurilor de glicozamin-glicani.

Privind lanțul de nucleu proteic, cercetări nu s-au făcut dar se poate presupune că se realizează prin calea sintetică comună a proteinelor. Se consideră că anumite secvențe de amino-acizi codifică legarea lanțurilor de polizaharide, „codul” presupunînd prezența L-serinei pentru majoritatea GAG și a L-asparaginei pentru unele lanțuri de keratan-sulfat.

După încheierea nucleului proteic sub forma intactă, unitățile de hidrocarbonate se adaugă pentru formarea GAG. Există o regiune de legătură tipică pentru hidrații de carbon neutri bogată în serină, care leagă aproape toți GAG și o altă regiune de atașare pentru keratan-sulfat (fig. 307).

La sinteza GAG participă mai multe monozaharide, care suferă reacții de interconversiune cu ajutorul nucleotidelor. Nucleotidele-monozaharate necesare pentru sinteza GAG sînt: uridin-difosfatul (UDP), derivații de D-xiloză, D-galactoză, acid D-glucuronic, D-N-acetilglucozamina, și D-N-acetilgalactozamina. Polimerizarea are loc prin adiție treptată a unităților monozaharidice prin zaharuri de tip UDP la capătul nereducător al lanțului în formare.

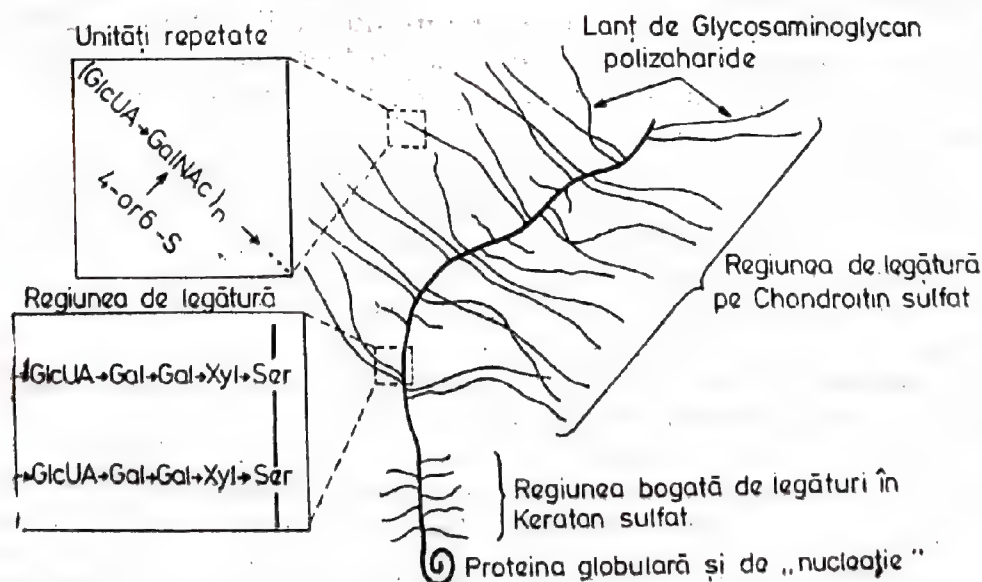


Fig. 307.

Există date (Kanke și colab., 1981) care arată că un rol important l-ar juca și intermediari dizaharați, legați de lipide (în sinteza hialurinatului sau a heparinoizilor).

Glicozil-transferazele joacă un rol important în acest lanț biosintetic, după cum a reieșit din studiile privind condroitin-sulfatul, în care intervin 6-glicoziltransferaze (Kanke, 1981): o xilozil-transferază care inițiază lanțul de polimeri prin transferul xilozei de la UDP-xiloză la „nucleul” proteic al proteoglicanilor; o galactozil-transferază care catalizează transferul galactozei de la UDP-galactoză la protein-xiloza realizată de enzima precedentă, o a doua galactozil-transferază avînd ca acceptor primul reziduu de galactoză, o glucuronil-transferază care completează formarea legăturilor specifice de hidrat de carbon-proteină prin transferul grupării de glucuronil de la UDP-glucuronat la a doua unitate de galactoză, o N-acetil-galactozaminil-transferaza și în final al doilea tip de glucuronil-transferază care realizează sinteza unităților repetate de dizaharide.

Sulfatarea N-acetil-galactozaminei printr-o sulfattransferază are loc pe măsura elongării lanțului.

Inițierea moleculei de proteoglican se realizează prin sinteza proteinei de „nucleu” (sau nucleație) la nivel ribosomal, iar formarea GAG are loc pe acest centru de nucleație, imediat după extruderea din ribozomi și captarea de către reticulul endoplasmic, fază în care materialul începe să fie eliminat și extracelular. Enzimele care catalizează adăugarea specifică și secvențială a zaharidelor la proteina inițial glicozilată sînt probabil de origine membranară. Unitățile monozaharidice continuă să se acroșeze în complexul Golgi, ca loc electiv fiind probabil membrana acestui complex. Cisterna Golgi joacă un rol important și în pasajul extracelular al macromoleculelor.

Degradarea GAG este mai puțin cunoscută. Hialuronații și condroitin-sulfații sînt depolimerizați într-un amestec de oligozaharide de la tetra-zaharide la dizaharide prin hialuronidaza lizosomală. Alte enzime lizomale ca de ex., beta-glucuronidaza, beta-N-acetilglucosaminidaza și beta-N-acetil-galactosaminidaza care reduc aceste monozaharide la unități mai mici.

În cazul condroitin-sulfat-proteoglicanilor, se pare că prima etapă este de natură proteolitică prin acțiunea catepsinelor sau proteazelor neutre, cu eliberarea lanțurilor de condroitin-sulfat, care se degradează mai departe prin enzime identice cu cele amintite în cele precedente.

Modificări patologice ale metabolismului GAG. Am mai amintit de faptul că sinteza GAG implică un enorm de mare număr de etape care pot fi stimulate sau încetinite la numeroase nivele. Factorii care intervin sînt hormonal, medicamentoși și nutriționali, precum și genetici.

Mucopolizaharidozele pot apărea și ca boli genetice (hiperglicozaminoglicanuria genetică), cu depuneri în organe și eliminări crescute prin urină. Majoritatea acestor afecțiuni sînt transmise recesiv, incidența la rasa albă fiind apreciată la 1/1 milion (Kanke și colab., 1981). Sindroamele clinice variază în severitate în privința retardării mintale, și a malformațiilor corporale. S-a demonstrat că mucopolizaharidozele sînt produse prin deficiențe lizomale de degradare ale dermatan-sulfatului

sau/și a heparan-sulfatului. Absența acestor enzime produce acumularea polimerului după cum reiese din tabelul de mai jos : Schema 12.

Legătura	Enzima deficitară	Afecțiunea
1	Iduronat-sulfataza	Sindr. Hunter
2	alfa-L-iduronidază	Sindr. Hurler și Scheie
3	N-acetil-galactozamin-sulfataza	Sindr. Maroteaux-Lamy
4	beta-glucuronidaza	Deficiența de b-galacturonidază
5	Heparan-sulfataza	Sindr. Sanfilippo A
6	?	Sindr. Sanfilippo C (?)
7	alfa-N-acetil-glucosaminidază	Sindr. Sanfilippo B

Schema 12

În tabelul de mai sus reprodus după Neufeld (1977) nu figurează alte vicii metabolice congenitale ca boala Morquio, în care există un defect al metabolizării keratan-sulfatului prin lipsa sau scăderea N-acetil-hexozamin-6-sulfatazei și beta-galactozidazei.

Cu toate implicațiile lor în maladiile inflamatorii, proteoglicanii pot realiza și boli metabolic-congenitale. Acestea se caracterizează prin debut în frageda copilărie, printr-o evoluție progresivă și prin eliminări urinare crescute privind diversele fracțiuni de mucopolizaharide, eventual depunerea acestor substanțe în țesutul conjunctiv din variate organe. Au fost identificate pînă în prezent 6 mucopolizaharidoze congenitale, pe baza simptomatologiei clinice și genetice (pedigreuri familiale) și biochimice, dar cu toată probabilitatea, ele nu epuizează întreaga heterogenitate a mucopolizaharidelor (Mc. Kusick, 1971). Tabelul de mai jos, prezintă caracterele principale ale celor șase mucopolizaharidoze identificate pînă în prezent, cu mențiunea că toate sînt condiționate genetic.

Sindromul	Aspectul clinic	Transmiterea genetică	Caracteristica biochimică
I. Sindr. Hurler	Opacifierea precoce a corneei și alte manifestări grave	Autosomal recesiv	Condroitin sulfat-B, Heparitin-sulfat
II. Sindr. Hunter	Evoluție mai ușoară ca la sindr. I, fără opacificări corneene	Recesiv legat de cromozomul X	"
III. Sindr. Sanfilippo	Modificări somatice discrete, afectarea severă a sist. nerv. central	Autosomal recesiv	Heparitin-sulfat
IV. Sindr. Morquio	Modificări osoase severe, opacificare corneeană, intelect deficitar, regurgitare aortică	"	Keratan-sulfat
V. Sindr. Scheie	Redoare articulară, fațes grosolan, intelect deficitar, regurgitare aortică	"	Condroitin-sulfat B
VI. Sindr. Maroteaux-Lamy	Modificări osoase și corneene severe, intelect normal	"	"

Schema 13

Identificarea lor biochimică rapidă se face mai ales din urină printr-un test de „screening” recomandat de Mc. Kusick (1971) după metoda Renuart ca reactiv folosindu-se cetil-trimetil-amoniu bromid (CTAB) în cadrul unei reacții simple de turbiditate, cu următoarele detalii tehnice :

1. Tampon citrat 1 mol., cu pH de 6 ;
2. Reactivul CTAB care se dizolvă treptat în cantitate de 5 g la 100 ml tampon citrat.

3. Procedura : se introduc 5 ml urină într-o eprubetă foarte curată, și se păstrează la temperatura camerei pînă ce temperatura probei de urină ajunge la temperatura camerei (urina ținută la frigider poate cauza reacții false).

— Se adaugă 1 ml de reactiv CTAB ;

— Peste 30 minute se citește cu ochiul liber turbiditatea, care dacă e prezentă (cu sau fără precipitat), constituie un test orientativ pentru eliminarea crescută globală a mucopolizaharidelor.

Identificările biochimice de o tehnicitate mai avansată, aparțin laboratoarelor specializate în acest sens.

E utilă și colorația cu May-Grünwald-Giemsa sau cu albastrul de toluidină, pentru identificarea materialului metacromatic din citoplasma limfocitelor sau a fibroblaștilor, mai ales în cazul sindromului Hurler-Hunter, Sanfilippo și Maroteaux-Lamy.

ASPECTELE CLINICE

Sindr. Hurler (sinonim gargoilism, lipocondrodistrofie, sindr. Hurler-Pfanundler). E prototipul mucopolizaharidozelor. E o afecțiune gravă, mortală în prima decadă, fiind manifestată prin nanism, cu modificări radiologice caracteristice scheletice : scheletul mîinilor prezintă o decalcificare cu îngroșarea țesuturilor moi. Fosa pituitară e mărită (spre deosebire de sindr. Morquio) iar vertebrele nu prezintă aplatizarea caracteristică a sindr. Morquio, dar se observă gibus lombar, gît scurt, articulații rigide, o hepatosplenomegalie și o afectare cardiovasculară. Faciesul e grosolan, imitînd figurile grotești de statuiete ornamentale de pe acoperișul catedralelor gotice („gargouilles”) (Vereanu), cu pleoape îngroșate, facies lat, macroglosie, dinți larg implantați, gură largă. Intelectul se deteriorează progresiv, concomitent putînd apărea și o hidrocefalie progresivă, dată probabil de acumularea mucopolizaharidelor care interferează cu resorbția L.C.R., cu îngreunarea difuziunii prin bariera hematico-nevraxială. Ca alte semne se mai constată : unghii bombate și o hipertricoză. În urină se regăsesc cantități ridicate de condroitinsulfat B și de heparitin-sulfat, precum și o hipercolesterolemie. Granulații lipidice pot fi observate în cartilagii, ochi, ficat, splină, miocard și în ganglionii limfatici. Consanguinitatea a fost descrisă în 14% din cazuri. Diagnosticul diferențial comportă cistinuria (nefro-glicozuria) cu nanism, rahitism, hiperfosfatemie, precum și cu nanismul produs de alte cauze : primitiv, pseudodenerativ hipofizar sau distiroidic. În fig. 308 reproducem după Cocchi aspectul feței, în fig. 309 aspectul general al bolnavilor.



Fig. 308.

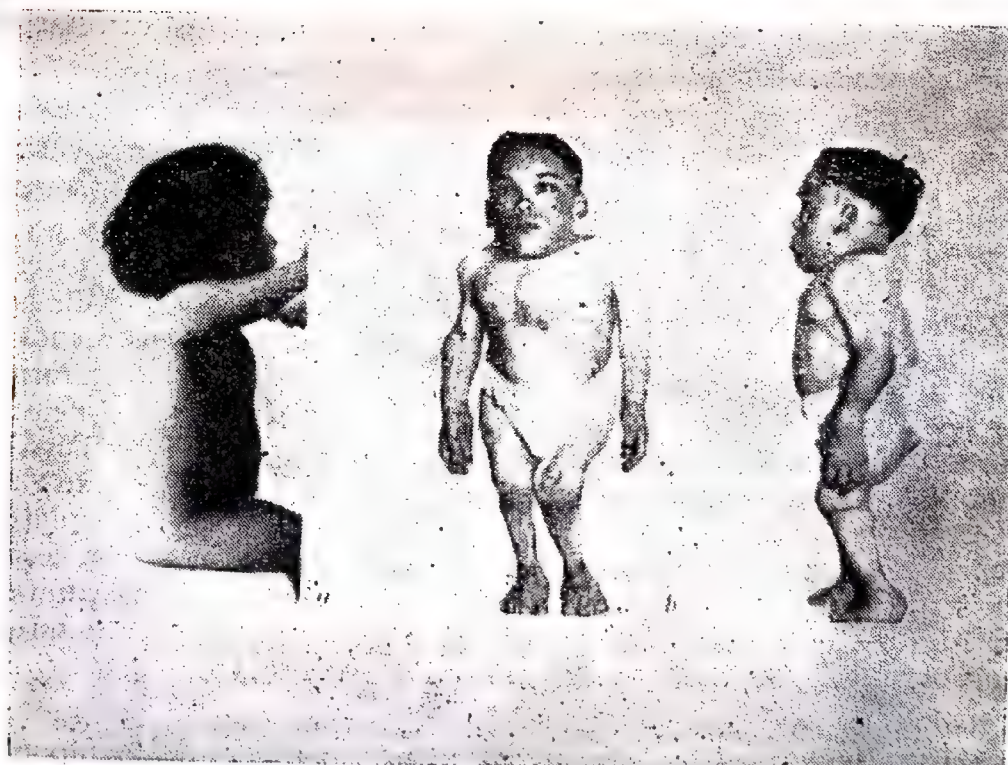


Fig. 309.

Sindromul Hunter apare cu manifestări biochimice mai reduse și are un prognostic mai puțin grav. Opacifierea corneeană nu e obligatorie, dar se remarcă pigmentații ale fundului de ochi și slăbirea acuității vizuale, cu depunerea de mucopolizaharide la acest nivel (ex. histopatologic). Gibbusul lombar se observă rar. O caracteristică e surditatea progresivă, care apare ca și în sindromul Hurler, dar spre deosebire, în boala Hunter ea e însoțită și de retardare mintală, mai severă, ca și în sindromul Hurler și în aceste cazuri, se constată o hepatosplenomegalie o redoare articulară și modificări faciale precum și cardiovasculare motiv pentru care unii le identifică sub denumirea de boala Hurler-Hunter. Manifestările cutanate se caracterizează prin hirsutism, îngroșarea pielii degetelor, plicaturări la nivelul axilelor și a regiunii scapulare.

Spectrul biochimic e identic cu al sindromului Hurler, dar spre deosebire de acesta, transmiterea genetică e gonosomal-recesivă (legată de cromozomul X), cu posibilitatea de apariție singulară și la băieți (Mc. Kusick, 1971). Metacromazia citoplasmatică a fibroblaștilor cutanați, în culturi (Danes și Bearn, 1965), inclusiv mama subiecților, este prezentă.

Sindromul Sanfilippo (oligofrenia polidistrofică) se caracterizează printr-o retardare mintală gravă și modificări somatice minore. Nu se observă opacifieri corneene și nici alterații scheletice ca în sindromul Hurler și Hunter. Articulațiile prezintă o redoare moderată, hepatosplenomegalia e redusă ca și hirsutismul sau modificările de facies.

Afecțiunea debutează după vârsta de 3—4 ani, copilul poate fi școlarizat dar peste 2—3 ani devine agitat, neatent și se deteriorează rapid, devine disartritic cu retardare rapidă. În urină se identifică cantități crescute de heparitinsulfat.

Sindromul Morquio (sin. sindr. Morquio-Brailsford, osteocondrodistrofia, sindr. Morquio-Ullrich).

Afecțiunea e caracterizată prin modificări de statură (nanism) și scheletale: articulații rigide sau relaxate și dureroase, picior plat sau eevin, trunchi relativ scurt, cifoză lombară inferioară, torace în carenă, craniu mărit, nasul „în șă”, gîtul scurt, față lată cu orbitele distanțate, dinții espasați, genu-valgum. Opacificarea corneeană e evidentă spre sfîrșitul primei decade de vîrstă, ca și regurgitarea aortică. Deformările scheletice nu sînt marcate de la naștere dar devin evidente în primii ani de viață, după care progresează, astfel că membrele inferioare devin nefuncționale. Apare o paraplegie prin compresiune rahidiană. Gibbusul lombar apare precoce în primii 2 ani, corpurile vertebrale se aplatizează după primii 3—5 ani. Inteligența rareori e afectată. Afecțiunea se caracterizează prin eliminarea urinară intermitent crescută de keratan-sulfat în cantități mari. Din punct de vedere genetic, boala apare ca heterogenă, întrucît eliminarea de keratan-sulfat nu e cunoscută.

Radiologic sînt caracteristice vertebrele plate semn distinctiv față de boala Harler (fig. 310) precum și prin capete femurale hipoplazice și o cavitate cotiloidiană neregulată, cu hipoplazia oaselor iliace (fig. 311).



Fig. 310.



Fig. 311.

POLIARTERITA (PERIARTERITA) NODOASĂ ȘI SINDROAMELE CONEXE

În cadrul bolilor de collagen, poliarterita nodoasă (PAN) are o situație particulară, prin afectarea primordială a arterelor mijlocii și mici, și mai puțin a capilarelor și venelor. Legată de bolile de collagen mai ales prin degenerescența fibrinoidă, ca numitor comun al collagenozelor, PAN se distinge prin particularități care conturează nu numai o autonomie, dar pune sub semnul întrebării apropierea de celelalte boli incluse în grupa collagenozelor, întrucât afectarea primordială a patului vascular, frecvența manifestărilor alergice de acompaniament, evoluția ondulantă, realizează tot atâtea legături între PAN și vascularitele alergice.

Luând în considerare cadrul nosologic vast al vascularitelor alergice, alături de PAN e necesar de a se cuprinde unele sindroame mai mult sau mai puțin dramatice, și în care modificările avasculare prezintă analogii cu PAN. Între ele sînt de amintit alergidele vasculare cutanate de tip Gougerot-Ruiter, vascularitele nodulare recidivante de gambă descrise sub diverse denumiri de Montgomery-O'Leary și Barker, de Vilanova, Båfvarsdedt, Gougerot etc. Aspectele lor clinice și paraclinice au fost expuse în monografia prof. Longhin și Ene-Popescu, la care facem trimitere. Din studiul lor de ansamblu, se poate conchide că între foarte numeroasele variante de vascularite alergice descrise pînă în prezent, pe lîngă unele trăsături clinice și histologice comune există diferențe de grad și, uneori *de nuanță*, ceea ce ar necesita o simplificare a clasificării lor. Aceste clasificări expuse în monografia citată într-o măsură completă, cu peste 25 de variante, se bazează pe criterii diferite, fie clinice, fie histologice, fie patogenetice sau etio-patogenetice.

În toate cazurile însă, în stabilirea cadrului nosologic de vascularită e necesar a se ține seama de următoarele două criterii histologice enunțate de Longhin și Ene-Popescu : 1) existența unor modificări inflamatorii în peretele vascular și în jurul acestuia ; 2) condiția ca procesul vascular să nu reprezinte extinderea unei inflamații de la nivelul țesuturilor învecinate. Aceste reacții sînt foarte variate ca structură tisulară.

În formele grave ele se caracterizează prin necroza fibrinoidă a pereților vasculari, însoțită de un infiltrat celular bogat în polinucleare

neutrofile, și cu prezența de eozinofile și mononucleare, care în studiul de regresie sunt urmate de obliterarea prin tromboză, cu fibroza peretului sau eventuala recanalizare a trombului.

În alte forme, apare o reacție inflamatorie cu edem și infiltrat limfo-monocitar urmat sau alternat cu un infiltrat granulomatos vascular și perivascular, cu tumefierea endoteliului și depozite de fibrinoid depuse subendotelial.

Pe lângă reacțiile tisulo-celulare amintite, se pot observa imagini microscopice de leucocitoclazie (așa-numitul „praf nuclear”) cu fragmentarea nucleară a leucocitelor neutrofile, cu prezența în proporții variate a eozinofilelor sau o reacție periferică celulară de tip granulomatos, cu celule gigante.

În clasificarea care o propunem, având drept criteriu evoluția clinică și prognosticul afecțiunii, distingem :

1. *Angeite cu prognostic grav (fatal) sau rezervat* privind deznodământul final sau restituția „ad integrum”. Din această categorie fac parte angeitele sistemice cu leziuni multiple viscerele și manifestări cutanate, incluzând :

- Poliarterita (panarterita sau periarterita) nodoasă
- Granulomatoza alergică vasculară Churg-Strauss
- Alergia vasculară Harkavy și angeita prin hipersensibilizare Zeek
- Granulomatoza Wegener (granulomatoza mediofacială)
- Arterita gigantocelulară (boala Horton și afecțiunile conexe)
- Boala fără puls (Takayasu)
- Papuloza atrofiantă malignă (Degos)

2. *Angeite din cadrul celorlalte colagenoze majore* : arteriolita reumatoidă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita și lupusul eritematos sistemic. În aceste afecțiuni bine conturate nosologic, evoluția leziunilor vasculare depinde de tipul colagenozei.

3. *Vascularite predominant cutanate, cu evoluție în general benignă, acută sau cronic-recidivantă*. Ele pot avea mai rar și un caracter sistemic. Dintre ele fac parte :

— ca îmbolnăviri ale vaselor mici : angeitele acute sau cronice sub forma arteriolitei dermice descrise de Gougerot și Ruitter, dermatita necrotică-nodulară (Werther), eritemul nodos, vascularitele hipodermice nodulare cronic-recidivante (de tip Montgomery-O'Leary-Barker etc.) precum și aspectele de livedo racemos și reticular etc. :

— diversele forme de capilarite leucocitolazice sau hemoragice ca purpura anafilactoidă (Henoch-Schönlein), purpura-eczematoidă etc.

POLIARTERITA (PERIARTERITA) NODOASĂ (PAN)

Denumirea dată de Kussmaul și Maier de periarterită nodoasă e criticabilă (Talbot) întrucât afectarea cuprinde toate tunicile vasculare inclusiv intima, iar îmbolnăvirea venelor și capilarelor ar implica o denumire mult mai cuprinzătoare. PAN și afecțiunile corelate pot fi considerate ca făcând parte din colagenoze, datorită prezenței sistemice

a degenerescentei fibrinoide a peretelui arterelor mijlocii și mici. Simptomatologia lor clinică este extrem de variată, ea fiind în raport cu afectarea majoră a vaselor dintr-un anumit organ sau sistem (rinichi, inimă, tract gastro-intestinal, sistem nervos central, musculatură, oase, piele etc.).

Istoric: denumirea de periarterită nodosă a fost dat de Kussmaul și Maier în 1866 în legătură cu un caz autopsiat, caracterizat histologic prin prezența unor modificări de tip inflamator, iar clinic prin leziuni nodulare subcutanate, palpabile pe torace, abdomen și extremități. La necropsie, noduli asemănători au fost identificați și pe traiectul unor artere din stomac, ficat, splină, plămâni, inimă, microscopic având aspectul unor anevrisme. Evoluția afecțiunii a fost rapid progresivă spre un deznodământ fatal, precedat de simptome musculare ca mialgii intense, slăbirea forței de contracție, precum și simptome de afectare renale, intestinală, nervoasă etc., însoțite de o eozinofilie marcată.

Incidența bolii este dificil de estimat din cauza simptomelor necaracteristice clinice și de laborator, diagnosticul de certitudine fiind posibil numai prin histologie, respectiv prin necropsie. E de remarcat că incidența PAN în marile spitale, prezintă o treptată augmentare: Rich-consemna stabilirea diagnosticului de PAN în perioada 1916—1935 la Spitalul John Hopkins din Baltimore de un caz la 1600 autopsii, în timp ce în următorii 8 ani (1939—1947) proporția a crescut pînă la 1:137 autopsii.

Acțiunea e observată cu predominanță la bărbați (proporția 3:1 față de femei), clasic debutul fiind la vîrsta mijlocie, între 20—50 de ani, fără ca limitele să fie nete, fiind observate cazuri atît la nou-născuți cît și la octogenari (Talbot).

Relațiile PAN cu celelalte colagenoze difuze. Încă din 1923, Ophulus a semnalat legăturile posibile ale PAN cu boala reumatică, aducînd ca argumente prezența în antecedentele bolnavilor a unor puseuri recente de reumatism poliarticular acut, a unei amigdalite sau altor infecții de focar. Observația a fost confirmată ulterior de Friedberg și Gross, jumătate din bolnavii observați de ei avînd în antecedentele lor un reumatism poliarticular acut sau o valvulopatie, fiind posibilă și identificarea histologică în miocardul celor necropsiați a unor noduli Aschoff-Talalaiev.

E de remarcat de asemenea faptul că în simptomatologia PAN se identifică artralgii sau alte semne articulare care pledează pentru un reumatism poliarticular acut sau LES (l. eritematos sistemic) semne care pot recidiva din faza precoce pînă în stadiul final al PAN. Au fost de asemenea descrise cazuri de PAN cu fotosensibilizare cu prezența celulelor I.E., arteriolite glomerulare considerate specifice pentru IES („în ansă de sîrmă”) etc.

S-au observat și imagini histopatologice aproape similare cu cele din IES, DM și SSP (afectare sistemică progresivă), dar au fost constatate și cazuri cu evoluție ondulatorie, uneori cu aspect predominant de DM, altele de LES.

Vascularita din PAN constituie simptomul comun predominant cu alte colagenoze și în primul rînd cu poliartrita reumatoidă (PR), dar

pentru vascularita din PR pledează apariția nodulilor din vasele mici, limitarea infiltratului celular în adventiție și celularitatea lui compusă predominant din mononucleare cu distrucția redusă a peretelui arterial. Leziunile vasculare din DM (Dermatomiozită) pot avea caractere necrotice, asociate de infiltrate granulomatoase, cu aspect apropiat de PR. Focarele granulomatoase viscerale descrise în PR sînt mai puțin distructive ca cele din PAN. Există însă cazuri în care delimitarea dintre o PR cu arterită difuză sau o PAN cu o proeminentă afectare articulară a fost imposibil de tranșat. Ball a conchis că în general artrita nu aparține de PAN dar în schimb bolnavii de PR sînt cu mult mai susceptibili de a prezenta în cursul afecțiunii lor o vascularită de tipul PAN. În același sens pledează și observațiile efectuate de Bywaters, și Scott de cazuri de PR cu leziuni ulceroase și gangrenoase, la care post-mortem s-au identificat modificări vasculare viscerale, asemănătoare cu cele din PAN, în timp ce leziunile cutanate erau similare cu cele din SSP sau LES.

În speculațiile privind rolul jucat în patogeneza PAN de tratamentul cu corticosteroizi, e de remarcat studiul lui Kemper și col. care au găsit leziuni generalizate de tipul PAN la 4 din bolnavii tratați cu aceste preparate, în timp ce o serie mai mare de bolnavi suferind de aceeași afecțiune dar netratați cu cortizonice, prezentau leziuni vasculare mai puțin extinse nesistemice, cel mult într-un singur organ, mai ales cu fibroză concentrică perivasculară. Împotriva acestei opinii, pledează studiul lui Short și col. care cercetînd tegumentele în direcția unei vascularite la 293 bolnavi de PR tratați cu cortizonice, n-au observat cazuri de vascularite. Talbott consideră că pericolul potențial al cortizonicelor în producerea PAN a fost exagerat, plecînd de la extrapolări nejustificate fiind vorba de cazuri tratate și cu sulfamide, cu seruri etc.

ETIO-PATOGENEZA

Cu cîteva decenii în urmă, PAN era considerată ca singura entitate morbidă de tipul vascularitei sistemice. Probabilitatea unui factor alergic cu rol în patogeneza afecțiunii, a fost sesizată în 1923 de către Gerlach prin identificarea necrozei arteriole în cadrul fenomenului Arthus, cu care leziunile de PAN prezintă asemănări. Studii clinice de ansamblu au confirmat ulterior această ipoteză : Rich și col. au reprodus la iepuri prin injecții repetate de ser de cal asociate cu sulfamide, o maladie experimentală cu leziuni asemănătoare cu cele de la om. Aceste cercetări experimentale au fost confirmate prin observații clinico-histologice la om, efectuate tot de Rich, găsindu-se leziuni tipice de PAN la 5 pacienți cu fenomene de hipersensibilizare la serul de cal și la sulfamide. Experimental, prin aceeași tehnică s-au obținut și leziuni de glomerulonefrită, suspicioîndu-se și un mecanism de autoîntreținere. Hawn și Janeway au constatat că albumina bovină produce mai ales leziuni arteriale, în timp ce gamaglobulina dă naștere preponderent la leziuni glomerulare și mai rar cardiace. Germuth și col. au demonstrat că vascularita indusă experimental prin fracțiuni proteice apare simultan cu conjugarea antigenului cu anticorpii, și că albumina de bovine produce atît leziuni arteriale cît și glomerulare.

Cercetările privind rolul sulfamidelor în producerea unor leziuni vasculare experimentale de tip PAN la rozătoare, realizate de French și Waller au evidențiat posibilitatea reproducerii unei miocardite interstițiale cu eozinofile cu asemănări față de cele observate la om, în urma aceleiași terapii.

În aceeași ordine de idei sînt de menționat cercetările lui More și col. care au evidențiat la 375 bolnavi tratați cu sulfamide, existența unor leziuni de vascularită. Zeek a considerat că vascularita produsă de sulfamide, este un exemplu de aneigtă prin hipersensibilizare, care poate fi însă diferită de PAN. Privind declanșarea unei PAN de către un factor iatrogen, se cunosc cazuri în care s-au implicat penicilina, mercurul, preparate arsenicale, tioureea, iodul, tiazidele și seroterapia, precum și sensibilizarea la unele plante.

Ipoteza unui mecanism de hipersensibilizare este susținută și de succesiunea astm bronșic-PAN, la intervale între 1—25 ani după cum au subliniat Rackemann și Greene. În acest sens statistica din 1945 realizată de Wilson și Alexander pe 300 cazuri de PAN colationate din literatură, a relevat o coincidență de 18% iar datele prezentate pe 175 cazuri adunate de Nuzum pledează pentru o coincidență de 2,5%.

Asocierea dintre hipertensiunea arterială și PAN pare de asemeni semnificativă: Selye și Pentz au descris în 1943 un model experimental de PAN indus la șobolani prin nefrectomie unilaterală, asociată cu administrarea de dezoxicortizon-acetat și dietă hipersodată. În patologia umană, după statistica întocmită de Willens și Glynn pe 94 cazuri de PAN, incidența hipertensiunii arteriale se cifra la 60%, în 10% hipertensiunea precedind iar în 37% apărînd simultan cu PAN. Reacții alergice au fost observate mai ales la grupul de normotensionali, iar PAN a apărut mai ales la hipertensivii nealergici. În patogeneza PAN a fost implicată de asemeni și hipertensiunea din circulația pulmonară, apărută fie secundar după o stenoză mitrală fie după cardiopatii congenitale, fie în asociere cu un astm bronșial. Zeek a subliniat corelația dintre hipertensiune și PAN, nu numai pe baza argumentelor clinice dar și pe modele experimentale de hipertensiune nefrogenă la șobolan (prin bandajarea rinichilor cu fire de mătase), obținînd pe această cale leziuni vasculare de diverse grade cu asemănări microscopice față de PAN. Cele de mai sus au permis autoarei să sugereze conexiunea dintre PAN și o hipertensiune rapidă evolutivă. Rose și Spencer sînt de părere că hipertensiunea e mai mult consecința leziunilor renale din PAN apărînd în faza de cicatrizare a alterațiilor vasculare de la acest nivel, ipoteză care azi se bucură de o largă accepțiune.

În patogenia PAN s-au incriminat și factori infecțioși. Spiegel a remarcat existența unor prodromuri de tip infecțios sub forma de amigdalite, sinuzite acute, scarlatină sau reumatism poliarticular acut. Au fost descrise cazuri precedate de hepatite induse prin injecții. În unele cazuri s-a observat titruri de ALSO și de antihialuronidază crescute, iar în domeniul experimental merită a releva cercetările lui Glaser și col. care au constatat apariția unei panarterite coronariene segmentare la șobolani, după injecții intrapulmonare repetate cu streptococi hemolitici. Din cele de mai sus, cît și din analiza unor cazuri clinice, Rose și Spencer au conchis că în patogenia PAN, rolul unui

răspuns imun anormal față de antigeni bacterieni localizați mai ales pulmonar joacă un rol important.

Infecțiile virale au fost de asemenea incriminate: Gocke și col. au identificat la 4 din 11 bolnavi de PAN prezența antigenului Australia. Un studiu longitudinal efectuat de Sergent și col. pe 21 cazuri de PAN a relevat că 9 erau purtători cronici de AgHBs. Trepo a găsit prezența de AgHBs la 11 din 15 bolnavi de PAN.

Privitor la mecanismul de apariție a fibrinoidului în peretele vascular, e de menționat că cercetări recente histo-imunologice cu anticorpi antifibrină, au arătat identitatea fibrinei cu fibrinoidul vascular apărut în grupa colagenozelor ca PR, LES, PAN și DM (Gitlin și col.). Alte cercetări utilizând tehnica imunofluorescenței au evidențiat prezența de globuline, albumine și complement. Prin aceeași metodă, globulinele au fost identificate ca aparținând fracțiunii gama.

Se poate deci presupune cu mari șanse de probabilitate că vascularita din PAN și bolile corelate e produsă de complexe imune (precipitări de complexe antigen-anticorp-complement) (Berceanu și col.) similar cu evenimentele din boala serului. În aceeași ordine de idei e de remarcat faptul că Yust și col. au evidențiat prezența în serul bolnavilor de PAN a unui factor citotoxic, factor regăsit și la membrii lor de familie asimptomatici. Acest factor a fost identificat ca o fracțiune de IgG, activă față de leucocitele umane și față de celulele renale cultivate in vitro. Depozitele de complexe imune au fost identificate și cu ajutorul microscopiei electronice, fiind regăsite atât în pereții vasculari cât și în glomerulii renali.

Se poate deci conchide în etapa actuală de cunoștințe că în PAN există un mecanism imun, care produce precipitări de complexe imune în peretele vascular, precipitățile activează sistemul complementar, fenomen ce are drept consecință creșterea permeabilității vasculare, depunerea de fibrinoid, diapedeza leucocitară și alterarea membranelor vasculare, în ultimul eveniment participând și lizozomii leucocitari (Talbott). Întreținerea reacțiilor în concepția lui Talbott este favorizată de hipertensiunea arterială, infecțiile bacteriene și virale, traumatisme, medicamente sensibilizante precum și de factori genetici predispozanți. Datele de mai sus constituie tot atâtea verigi comune cu celelalte colagenoze sistemic ca LES, SSP, DM.

MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE

Leziunea tipică pentru PAN apare în tunica medie a *arterelor de calibru mijlociu și mic*, fiind caracterizată prin necroză cu depunere de fibrinoid și un infiltrat predominant cu polinucleare neutrofile. Pot fi afectate și venele. Leziunile apar în vasele renale, ale tractului gastrointestinal, în vasele nervilor periferici, pulmonare, cerebrale, musculare, cutanate, ale testiculelor, suprarenalelor, cordului, ficatului, ale ganglionilor limfatici și splinei. Ca sediu preferențial se relevă localizarea lor la bifurcația arterelor mijlocii (localizare notată încă de Kussmaul și Maier). Necroza poate fi parcellară sau cu interesarea întregii circumferințe a peretelui

vascular. Prin progresiunea în vecinătate pot fi afectate și vasele mai mici sau mai mari. Microscopic leziunea debutează în tunica medie și este acompaniată de edemul peretelui întreg, după care apare degenerescența fibrinoidă cu afectarea lamei elastice interne și constituirea infiltratului celular cu neutrofile și eozinofile. În progresiunea leziunii e cuprinsă și intima arterială și chiar lumenul vascular prin formarea unui tromb, iar la periferie în adventiție se constituie un infiltrat cu celule mononucleare de tip limfo-plasmocitar. Celulele gigante sînt de obicei absente. Tardiv apare o proliferare fibroblastică într-un aranjament concentric în „foi de ceapă”. Fenomenele descrise pot coexista, fiind observate pe aceeași secțiune într-o parte tromboze, cu sau fără recanalizare iar în altă parte, apariția de anevrisme microscopice.

Prin inflamația cronică periarterială iau naștere nodozități, iar prin necroza mediei pot apărea microanevrisme, cu posibilitatea unei perforări urmate de hemoragii. Microanevrismele pot apărea histologic și în „vasa vasorum”.

Arkin a propus stadializarea leziunilor vasculare în patru etape: 1) *stadiul degenerativ*, în care arteriolele lipsite de „vasa vasorum” prezintă o degenerescență hialină a tunicii medii. Subintimal poate apărea în același timp un edem cu un exudat fibrinos. Arterele de calibru mai mare posedînd „vasa vasorum”, prezintă o degenerescență hialină a stratului extern al tunicii medii, în zona apropiată de elastica externă. 2) *Stadiul inflamator* se caracterizează printr-un infiltrat celular cu polinucleare, limfocite și plasmocite situat în media și adventiția vasculară, care poate fi asociat cu distrucția straturilor interne ale tunicii medii și elastice interne. Modificările se însoțesc de tromboze, infarcte și formarea de microanevrisme nodulare. 3) *Stadiul granulomatos-reparativ* caracterizat prin proliferarea remarcabilă a fibroblaștilor de la adventiție pînă la zona inflamatorie, cu reducerea numerică a polinuclearelor neutrofile și înmulțirea limfocitelor și plasmocitelor, prezente fiind și eozinofilele. Un fenomen caracteristic pentru acest stadiu e recanalizarea trombilor. 4) *Stadiul de fibroză* în care peretele vascular afectat de procesele anterioare devine o adevărată cicatrice fibroasă (imagine în „foi de ceapă”) cu reducerea sau obliterarea lumenului.

După Arkin, pot exista anumite corelații între simptomele clinice și stadiile histopatologice descrise. Primul stadiu din punct de vedere clinic de obicei e silențios. Simptomele inițiale apar în stadiul inflamator, cu alura clinică a unui proces infecțios general. Manifestările sistemice, de grade și localizări variate, sînt consecința trombozelor și infarctelor consecutive, a formării de microanevrisme și a hemoragiilor date de ruperea acestora. În stadiul granulatativ poate surveni o cașexie, în eventualitatea că leziunile sînt multiple și diseminate. Persistența simptomelor clinice după regresiunea stării febrile poate fi pusă pe seama reducerii vascularizației organelor afectate. Remisiunea e în funcție și de formarea unei circulații colaterale, afectarea *proeminentă* fiind la nivelul organelor cu circulație de tip terminal ca rinichii sau testiculele. Dahl și col. au remarcat că din 44 cazuri examinate la autopsie, 41 prezentau leziuni testiculare cu afectarea arterelor cu infarcte și

degenerescență focală. Biopsia testiculară poate fi deci importantă în stabilirea diagnosticului, chiar în absența unei suferințe clinice loco-regionale.

În ordinea frecvenței urmează inima în timp ce plămînii sînt afectați numai într-un sfert din cazuri. Leziunile pulmonare rareori sînt macroscopice, mai des fiind decelabile numai microscopic, ele interesînd mai ales arterele bronșice, cu imagini similare cu cele din alte organe.

SIMPTOMELE CLINICE

Se subliniază în general *lipsa unor semne caracteristice*. Manifestările morbide sînt foarte variabile de la caz la caz, cu deosebire în stadiile precoce. Debutul poate fi brutal sau insidios, poate imita un reumatism poliarticular acut, o febră tifoidă sau bruceloză. În unele cazuri predomină simptomele abdominale imitînd o colecistită acută, peritonită sau un alt sindrom acut. Afectarea difuză a musculaturii poate imita tabloul unei trichinoze, al unei polinevrite sau miozite. Simptomele cutanate ca, și cele cardiace, apar mai tardiv, cele mai tîrzii fiind cele central-nervoase.

În cazul unui debut insidios apar subfebrilități cu slăbirea în forțe și greutate, palpitații, dureri abdominale, dispnee, tuse, cefalee, vomitări sau alte tulburări. Durerea, ca simptom proeminent, poate fi difuză sau localizată. În alte cazuri simptomatologia poate reproduce semnele unei nefropatii (mai ales de tipul glomerulonefritei), ale unei hipertensiuni esențiale, ale unui astm bronșic, bronhopneumonii, infarct miocardic sau insuficiențe coronariene.

Examenul clinic general poate evidenția fie o paloare, fie o erupție de tip variat. Tahicardia este disproporționată față de temperatură. Pot fi remarcate modificări senzoriale, creșterea tensiunii arteriale sau chiar o stare de emaciare. Febra de obicei e moderată, putînd avea un caracter continuu timp de mai multe săptămîni, dar poate avea și o alură septică cu transpirații difuze.

Pe lîngă simptomele generale nespecifice sus-amintite, se constată și simptome date de suferința organului sau sistemului afectat cu preponderență :

Rinichii : suferința aparține în primul rînd vaselor renale, care sînt afectate după cum am mai amintit, în majoritatea cazurilor. Ralston și Kvale relatează următoarea ordine a frecvenței de simptome : lumbalgia persistentă sau intermitentă, nicturia, disuria, hematuria, anuria sau din contra incontinența urinară. Urina conține în 90% din cazuri, elemente patologice. Asocierea nefropatiei cu hipertensiunea arterială e de prognostic nefavorabil. Insuficiența renală poate fi deseori cauza decesului. Insuficiența renală cu oligurie poate să apară și precoce. Sînt cunoscute și cazuri de deces prin ruptura anevrismelor arterelor interlobulare renale, cu hematom perirenal. Modificările macroscopice de obicei sînt variate, fie de tipul unui infarct renal, al nefrosclerozei, al glomerulonefritei, al unei hemoragii retroperitoneale sau ale hidro-

nefrozei suprainfectate. Posibilitatea unei PAN trebuie ridicată în toate cazurile de hipertensiune progresivă, cu cercetarea aparatului renal.

Modificările cardiace cele mai frecvente și importante sînt de tipul suferinței miocardice, care poate fi primară sau secundară hipertensiunii persistente. Insuficiența cardiacă e una din cele mai frecvente cauze de deces, iar modificările histologice difuze sînt prezente în majoritatea cazurilor. Leziunile focale apar în mai puțin de jumătate din cazuri. S-au observat alterații coronariene și ale vaselor mici, cu fibroză miocardică consecutivă. Poate apărea și o pericardită fibrinoasă, dar tabloul poate îmbrăca și pe cel al unui infarct tipic. Poate apărea o tamponadă pericardică prin rupturi de anevrism coronarian. Ateroscleroza coronariană are o incidență ridicată, ca și insuficiența ventriculară stîngă. În ciuda frecvenței afectării coronariene, crizele tipice de angor apar numai în rare cazuri.

Se pare că afectarea coronariană este mai frecvent observată la copii, cîteodată fiind singura leziune vasculară, cu posibilitatea unor anevrisme urmate de rupturi și inundare pericardică sau de tromboze extinse (Talbot).

Tractul gastro-intestinal poate prezenta o suferință precoce, de debut sub formă de dureri abdominale localizate în epigastriu sau hipochondrul drept, sau dureri difuze. Pot apărea grețuri, vomă, balonări, diaree și melenă sugerînd un abdomen acut. Simptomele pot avea caracterile unei ocluzii intestinale, ale apendicitei acute, ale unui ulcer penetrant. De menționat că între simptomele subiective și modificările anatomo-patologice, nu există relații strînse.

Atingerea vaselor abdominale are următoarea frecvență: jejun, ileon, colon, stomac, duoden, regiunea rectosigmoidiană, apendice. Ele se manifestă prin infarctări, hemoragii, ulceratii, perforări cu peritonită secundară. Recto-sigmoidoscopia și coloscopia pot evidenția vase trombozate. Vascularite de tip PAN dar localizate au fost descrise mai ales la femei, fiind afectate vasele din apendice, colecist, sau uter. Relațiile acestor angeite localizate cu PAN sistemică nu e certă.

Ficatul poate prezenta de asemenea o mare varietate de simptome cu tabloul unui icter, hepatită sau ciroză, respectiv colecistită acută sau calcul inclavat. Ficatul poate fi afectat primar printr-o vascularită difuză sau secundar ca un ficat de stază. Leziunile vasculare se caracterizează prin tromboze cu infarctări extinse, hemoragii, focare inflamatorii sau necrotice. Afectarea histologică a ficatului e mai des întîlnită decît suferința clinică. Angiografia hepatică poate fi de folos în identificarea microanevrismelor. Ruptura unui anevrism hepatic poate duce în mod excepțional la un hemoperitoneu. De menționat că anevrisme și tromboze pot apărea și în alte organe ca în pancreas. Simptomele de colecistită acută sînt produse de alterațiile vasculare din peretele veziculei biliare, și pot da naștere excepțional și la rupturi ale acestuia.

Pancreasul poate prezenta o suferință de tipul pancreatitei cu degenerescență grasă, cu sau fără diabet, dar cu prezența constantă a modificărilor vasculare.

Plămîinii pot prezenta în cadrul PAN numeroase simptome clinice și paraclinice: tuse și expectorație hemoragică, independentă de un

sindrom astmatiform, dureri toracice cu efuziuni pleurale hemoragice, simptome pulmonare fiind proeminente în cazurile cu o evoluție rapidă. În aceste cazuri la autopsie se observă modificări ale arterelor pulmonare și/sau bronșice, iar parenchimul poate prezenta focare de atelectazie, de emfizem, empiem, bronhopneumonie sau embolie pulmonară cu leziuni unice sau multiple.

Incidența ridicată de afectare pulmonară la bolnavii descriși de Zeek în cadrul „angeitei prin hipersensibilizare” sau de Churg și Strauss în „angeita granulomatoasă alergică” este semnificativă. Ea se caracterizează prin leziuni vasculare, uneori limitate la plămâni, pneumonie necrotizantă, pneumonie anafilactică după medicamente etc., apărute la mai multe luni după debutul bolii. Asocierea dintre PAN și astmul bronșial a deschis drumul ipotezelor de hipersensibilizare (Talbot). Numeroși bolnavi cu astm bronșial urmat de PAN au prezentat o eozinofilie de 10—80%, spre deosebire de cazurile de PAN fără astm, în care eozinofilia n-a depășit 6% (Talbot).

Sistemul nervos central și periferic poate prezenta simptome premonitorii sau simptome de suferință dominantă. Uneori semnele nervoase apar numai în faza terminală a maladiei. Modificările histologice sînt prezente în 80% din cazurile de PAN.

Suferința encefalului se poate traduce prin simptome psihice ca: modificări de caracter și comportament, delir sau psihoză de tip toxic sau simptome neurologice ca: cefalee, tulburări de vorbire, tulburări de vedere, hemianopsie, nistagmus sau simptome de suferință cerebeloasă. Ca simptome mai rare s-au descris: vertij, peralizie facială oculară sau a extremităților, hemiplegie sau chiar paralizie ascendentă de tip Landry. În aceste cazuri diagnosticul de PAN e orientat prin coexistența simptomelor generale de boală. Frecvența simptomatologiei nervoase crește în stadiul terminal. La autopsie se constată abcese cerebrale multiple, nevrită difuză, dar mai ales afectarea arterelor vertebrale, carotide, meningeale și cerebrale. La tineri afectarea arterelor meningeale e mai frecvent observată, manifestîndu-se clinic prin simptome de epilepsie focală. S-au observat și leziuni de meningoencefalită ca și de meningită.

Neuropatia periferică este prezentă în aproximativ jumătate din cazurile de PAN, sub forma de parestezii, nevralgii, paralizii, dispariția reflexelor profunde, senzații de arsuri tegumentare etc. Nevrita periferică poate să apară după mai multe luni de la debutul bolii, pot prevala fie semnele senzitive fie cele motorii. Debutul poate fi insidios sau brutal, semnele pledînd pentru o mononevrită sau o polinevrită, cu distribuție asimetrică, fără o topografie caracteristică.

Lovshin și Kernohan au găsit mai ales afectarea vaselor nervilor („*vasa nervorum*”), prezentă în circa 70% din cazuri. În toate cazurile cu observarea acestor vase s-au găsit semnele de polinevrită. Modificările microscopice se caracterizează prin îngustarea lumenului vascular, cele mai pronunțate fiind regăsite la arteriole. Fasciculele nervoase prezintă semne de degenerescență valeriană, mai ales în partea distală a nervilor. Semnele inflamatorii sînt de obicei absente. Uneori se pot observa adevărate infarctări vasculare, situate mai ales sub teaca nervoasă, mai rar interfascicular.

Ochii pot fi afectați într-o frecvență variabilă, atingerea oculară fiind raportată între 20—75% de diferiți autori (Talbot), îmbolnăvirea lor prezentându-se după Hollenhorst și Henderson prin următoarele suferințe: (a) afectarea vaselor mijlocii și mici de la nivelul fundului de ochi. Afectarea vaselor coroidiene se manifestă prin arii edematoase cu margini relativ nete. În caz că leziunile sînt mai extinse, ele pot produce dezlipirea retinei. S-a mai descris ocluzia arterei centrale a retinei, sclerita, tenonita, afectarea arteriolelor orbitare, a mușchilor oculomotori, hemoragii intraoculare masive, exoftalmia. (b) Leziuni exudative urmate de edem palpebral, conjunctival sau cornean, sau de iridociclită. (c) Afectarea maculei optice printr-o retinopatie sau de o hipertensiune intracraniană cu nevrită ischemică. (d) Retinopatie hipertensivă secundară alterațiilor renale, cu hemoragii, exudate, edem papilar și dezlipire retiniană. (d) O retinopatie similară cu cea din hipertensiunea arterială malignă.

Alte manifestări patologice din partea ochilor se referă la apariția unei tromboze a venei retiniene urmată de pierderea subită a vederii, uveita anterioară acută, apariția de infiltrate în zona de joncțiune sclero-corneană, ulcere necrotice ale corneei etc. Modificările vasculare sînt cele mai tipice.

Simptome musculare, tendinoase și articulare pot apărea ca o modalitate de debut. Mialgiile pot fi consecința vasculopatiei sau neuropatiei. Miozita poate fi acută, imitînd dermatomiozita sau trichinoza, poate fi difuză sau localizată. Artropatia e corelată probabil cu afectarea vaselor articulare, fiind dominată mai mult de dureri decît de tumefieri.

Freedmann și col. împart simptomele musculo-articulare în: (a) mialgii și artralгии; (b) manifestări de tipul reumatismului poliarticular acut sau subacut și (c) de tipul poliartritei reumatoide deformante.

Pielea este afectată la aproximativ un sfert din bolnavi. Sînt cunoscute cazuri de PAN cu manifestări predominant cutanate, ceea ce constituie un semn de prognostic favorabil (Talbot). Erupția poate îmbrăca aspectul eritemului polimorf, al dermatitei gangrenoase, de livedo racemos sau reticular febril, al erupției de tip urticarian, bulos, purpuric, papulos, nodular sau pigmentar. Pot apărea ulceratii bucale. La examenul histopatologic se constată modificări ale capilarelor și vaselor dermice și hipodermice, caracteristice pentru PAN, care poate evolua pînă la ischemie, necroză prin infarct sau hemoragii. Afectarea arterelor mai mari poate produce ulcere gangrenoase sau chiar mutilări.

Nodulii dermici sau hipodermici constituie un simptom important de diagnostic, dar alterațiile specifice se observă numai la examenul histologic. Localizarea lor e foarte variată, putînd apare aproximativ la 10% din cazuri, pe extremități, torace, abdomen, față, mucoasa bucală, spate, pielea păroasă a capului, scrot etc., fiind grupați sau izolați cu un diametru de la 1—2 mm pînă la mărimea unei alune. Hemoragia prin ruptura unui anevrism, poate produce creșterea volumului lor la mai mulți cm.

Glandele endocrine sînt afectate rareori. Excepție fac testiculele care pot prezenta tumefieri nodulare dureroase, date de vascularită.

Orhita primară prin infarctări vasculare este foarte rareori observată. Se mai citează cazuri de vascularite la nivelul suprarenalelor, cu posibilitatea de infarcte.

EXAMINĂRILE DE LABORATOR

Urina conține inconstante elemente patologice. Mai des apare proteinuria cu sedimentul plin de hematii, cilindri granuloși sau hialini sau leucocite. Odată cu scăderea funcției renale apare azotemia, poliuria și izostenuria.

Singele prezintă o anemie hipocromă, neproportională cu paloarea bolnavilor. Anemia pronunțată e un semn indicator pentru microhemoragii oculte sau pentru insuficiența renală. Există de obicei o leucocitoză crescută, dar poate exista și o leucopenie. Se constată o polinucleoză cu predominanța elementelor tinere, dar mai tipică e eozinofilia care poate atinge proporții de 15—25% sau chiar mai mult (7), incidența ei fiind mai mare la bolnavii cu antecedente pulmonare și mai ales la cei cu astm bronșic, cu un istoric lung de suferință. În rare cazuri tabloul sanguin poate imita o leucoză eozinofilică. Se mai poate observa prelungirea timpului de coagulare și o fragilitate capilară crescută. VSH e accelerată, mai ales în arterita granulomatoasă. Se observă hipoproteinemie și inversarea raportului albumino-globulinic, pot apărea teste fals pozitive de sifilis, celule LE și pozitivarea factorului reumatoid sau a antigenului Australia. Arteriografia digitală poate indica îngustarea vaselor.

În cazul apariției simptomelor nervoase centrale, LCR prezintă creșterea tensiunii, a conținutului în proteine și a numărului de celule.

ECG poate prezenta modificări ale segmentului S-T; unda T subvoltată sau inversată, modificări ale segmentului RS-T sau un bloc de ramură, prelungirea intervalului QT, unde T1, T2 și T3 anormală, tahicardie sinusală sau fibrilație auriculară etc.

Radiografia toracică de obicei e normală, rareori se remarcă modificări minime de condensări lineare sau reticulate, dispersate, sau umbre mici localizate. Într-un stadiu avansat pot apărea umbre biliare și perihilare, infiltrate perivascularare, fibroză, bronșiectazie. Modificările apar mai frecvent în zonele bazale. Unele infiltrate, mai ales cele de volum redus, pot avea un caracter trecător.

DIAGNOSTICUL

În faza incipientă, suspiciunea de PAN se ridică în cazurile cu o simptomatologie bizară și complexă, cu semne incongruente, apărute mai ales la bărbați adulți-tineri. Suspiciunea e consolidată de prezența simultană a unei hipertensiuni arteriale sau a unei coronaropatii asociată cu o eozinofilie sanguină, hematurie (cu eventuală nefropatie), febră intermitentă și o neuropatie periferică, eventual acompaniate și



de o suferință abdominală. Artralgiile, mialgia, starea generală alterată nu constituie semne distinctive.

În faza mai tardivă, diagnosticul nu întâmpină atâtea dificultăți dar deseori rămâne să fie elucidat prin autopsie. Histopatologia este deseori un criteriu major, biopsia cutanată (a unui nodul) sau cea musculară (în ambele predominând modificările arteriale) e în măsură să dirijeze esențial diagnosticul. Este de subliniat că modificările musculare sînt mai reduse decît în dermatomiozită, chiar forța musculară e mai puțin atinsă iar mialgiile mai puțin pronunțate. Biopsia testiculară poate fi de folos în cazurile în care examenul clinic decelează noduli dureroși la acest nivel. E de remarcat că biopsia musculară nu totdeauna e concludentă. Maxeiner și col., pe o statistică de 106 bolnavi, apreciază că ea furnizează date evaluabile numai în 13% din cazuri.

Angiografia poate fi utilă pentru decelarea microanevrismelor sau a îngustărilor arteriale prin scleroză secundară.

S-a atras atenția asupra unui factor citotoxic de tip IgG la un număr de bolnavi și la rudele lor (116).

EVOLUȚIA CLINICĂ

Înainte de introducerea cortizonicelor, PAN avea o evoluție fatală. În 1946 Diaz-Rivera și Miller au descris forme cu evoluție precipitată („malignă”) cu decese în medie de 50 zile după debutul bolii. Boyd în 1944 pe o statistică de 152 bolnavi colaționați din literatură, a constatat o supraviețuire de peste un an la numai 20 de bolnavi, prognosticul cel mai sever fiind continuat de afectarea renală.

După introducerea cortizonicelor, în 1966 Frohnert și Sheps au raportat prelungirea duratei de supraviețuire de peste 5 ani, la jumătate din 20 de bolnavi urmăriți. Afectarea renală cu hipertensiune malignă și azotemie era și în aceste cazuri cu prognosticul cel mai întunecat. În afară de reducerea ratei mortalității, corticosteroizii au redus și proporția complicațiilor (fără a crește perspectiva complicațiilor introgene). S-au descris cazuri confirmate histologic, care au supraviețuit în stare de sănătate aparentă timp de un deceniu sau chiar mai mult, ulterior permițînd reducerea sau abolirea corticosteroizilor, mai ales în eventualitatea unei PAN nesistemică.

Afectarea SNC, a rinichilor sau a aparatului cardiopulmonar agravează prognosticul. Concluzia lui Talbott e că în mecanismul patogenetic al afecțiunii, fenomenele metabolice și de ordin imunitar, încă insuficient elucidate, joacă un rol deosebit de important, întrucît în toate cazurile leziunile găsite la autopsie explică deznodămîntul letal.

TRATAMENTUL

Cortizonicele și ACTH, fără a avea valoarea unei terapii specifice, constituie o indicație majoră. În afară de efectele antiinflamatorii, ele acționează și ca antipiretice și de stimulare a stării generale, inclusiv a poftei de mîncare. Dar ele au în primul rînd o acțiune asupra modifi-

cărilor clinice și histopatologice, producând remisiunea lor. Datele colationate de Shick (96) în 1958 privind efectul corticoterapiei la 50 de bolnavi de PAN și 75 de arterită temporală, care au primit de la început doze mari, cu reducerea lor ulterioară, au demonstrat răspunsul favorabil al bolii, cu excepția amaurozei din arterita temporală, în caz că terapia cortizonică a fost începută după pierderea vederii. Dacă însă cortizonicele au fost administrate înainte de pierderea vederii, amauroza nu s-a mai instalat. Moskovitz și col. subliniază că sub cortizonice, leziunile vasculare din PAN se vindecă cu o regresie mai marcată decât cele din LES sau S.S.P. Zeek a avertizat asupra efectelor negative ale dozelor mari de cortizonice în cazul unei PAN rapid evolutive, în care ele pot declanșa o hipertensiune malignă confirmată și de alții. Cortizonicele și ACTH au de asemeni un efect preventiv față de apariția și dezvoltarea leziunilor de glomerulopatie proliferativă experimentală, realizată cu ser de cal la iepuri, dar spre deosebire de ACTH, cortizonicele administrate timp îndelungat, pot produce o glomerulonefrită acută, similară cu cea observată la om.

Cu toate rezervele sus-menționate, rata supraviețuirii la un an după stabilirea diagnosticului, a fost de 82% la cei tratați în mod corect cu cortizonice, față de cei netratați la care supraviețuirea era de numai 37%. Supraviețuirea de peste 5 ani, la 110 bolnavi tratați la Clinica Mayo cu cortizonice, era de 48%.

Tratamentul imunosupresiv nu are în PAN efecte superioare față de cortizonice. Excepție face granulomatoza Wegener.

Pe lângă tratamentul de bază, realizat prin cortizonice și ACTH bolnavii necesită și un tratament adjuvant: în cazul apariției unui sindrom dureros, se vor administra sedative. Emacierea va fi corectată printr-un regim hipercaloric, bogat în proteine cu adaos de vitamine din grupa B și vitamina C, iar față de anemie se va interveni în raport cu gravitatea ei, la nevoie chiar prin transfuzii.

În caz de asociere a PAN cu manifestări de hipersensibilitate de tip anafilactoid (astm etc.) antihistaminicele sînt justificate. În toate cazurile de acest tip, se va cerceta posibilitatea unei alergii medicamentoase, infecțioase sau de mediu, în vederea eliminării alergenilor, ceea ce realizează un spor evident de ameliorare.

Afectarea cardiacă necesită cardiotonice, diuretice, regim hiposodat și o eventuală medicație antihipertensivă.

SINDROAME „ÎNRUDITE” CU PAN

Clasificarea angeitelor în diferite tipuri clinice (Longhin, Zeek) ridică dificultăți datorită limitelor nosologice neprecise.

Angeita prin hipersensibilizare descrisă de Zeek se caracterizează printr-un debut ce imită un proces infecțios sau/și alergia la un medicament. Ea deseori abuzează în PAN în urma instalării unei insuficiențe renale. Autopsia relevă afectarea vaselor pulmonare și splenice, cu prezența necrozei fibrinoide însoțită de o reacție intensă celulară. Evoluția este letală.



Angeita. alergică granulomatoasă descrisă de Churg și Strauss debutează cu asta sau un sindrom Löffler (deci cu manifestări de hipersensibilizare), fenomene de pneumonie recurentă și o vasculită sistemică cu evoluție fatală.

Deși degenerescența fibrinoidă e prezentă, fiind însoțită de aglomerări celulare granulomatoase de celule epitelioid și gigante, autorii au sugerat existența unor deosebiri față de PAN tipică, constând dintr-o vascularită necrotizantă a arterelor și venelor de calibru mic, cu granulome extravasculare dar și infiltrate eozinofilice vasculare și perivasculare, ultimele diferențiind după autorii menționați sindromul descris, de PAN tipică, în care infiltratul este în predominanță cu neutrofile. Afectarea viscerală interesează (în ordinea frecvenței) plămânii, nervii periferici, pielea și mai rar rinichii. Prognosticul este cu atât mai grav cu cât timpul dintre apariția astmului și dezvoltarea vascularitei este mai scurt. Între cele 30 de cazuri revizuite de Chumbley și col., astmul avea o durată medie de 8 ani, în 24 cazuri precedând vascularite, în 6 apărând simultan. La 21 bolnavi a fost prezentată și o rinită alergică.

Ca indicatori de activitate se relevă VSH accelerată și eozinofilia crescută.

De menționat că alături de manifestările pulmonare de tipul infiltratelor micro- sau macronodulare staționare sau cu o evoluție variabilă, s-au semnalat și afectări ale altor organe. S-au observat simptome de ulcer gastric, colită ulceroasă, granulom gastric sau hepatic, sau perforări prin ulcerarea nodulilor de vascularită. Două treimi din bolnavi pot prezenta leziuni cutanate nodulare dureroase sau purpurice, dar fără trombocitopenie. Rareori pot apărea infarcte cutanate.

Chumbley și col. au atras atenția asupra posibilității de localizare a granulomatozei alergice și la nivelul prostatei ca și al tractului urinar inferior, în care caz debutul poate îmbrăca simptomatologia unei retenții urinare acute, cu o prostată mărită și dureroasă, cu noduli granulomatoși în prostată, penis și chiar și în peretele uretrei.

Față de granulomatoza Wegener, angeita granulomatoasă se distinge prin antecedentele alergice, prin eozinofilia ridicată și absența ulcerărilor necrotice de la nivelul căilor respiratorii superioare. Ca și PAN angeita granulomatoasă răspunde favorabil la cortizonice.

Arterita focală cu diverse localizări poate afecta în primul rând apendicele, fiind considerată ca prezentă la 10% din materialul de biopsie recoltat prin apendicectomie. Intervenția chirurgicală rezolvă favorabil această formă de arterită localizată. Clinic față de o apendicită acută nu are simptome specifice, arterita fiind descoperită în cadrul examinărilor histopatologice de rutină. Arterite focale au mai fost descrise în peretele colecistului sau uterului. Relațiilor lor cu PAN rămân incerte (Talbott).

Sindromul Cogan alcătuit din coexistența unei cheratite interstițiale, asociată cu vertijuri și pierderea auzului, poate constitui o modalitate de debut a PAN sau mai ales a angeitei de hipersensibilizare Zeek. Afectiunea constituie o raritate, fiind cunoscute pînă în 1963 doar 25 de cazuri. Se menționează efectul favorabil al corticoterapiei.

Boala fără puls a fost descrisă de oftalmologul japonez Takayasu la o tină care prezenta o cataractă urmată mai tirziu de absența pulsului radial și un proces aortic inflamator nedureros. Afecțiunea produce în unele cazuri o stenoză cu obliterări, în alte cazuri dilatații anevrismale ale arterelor mari ca renala, carotida comună, subclaviculară, iliaca etc. Sindromul mai poartă denumirea și de arc aortic sau aortita cu celule gigante. Aortita duce la dilatări cu insuficiență orificială consecutivă, simptome de circulație colaterală și hipertensiune. Afecțiunea e tipică pentru femei sub vârsta de 50 de ani. De remarcă că majoritatea cazurilor au fost raportate ca provenind din Asia și Africa.

Histologic, afecțiunea se caracterizează printr-un infiltrat cu celule mononucleare, dispus în medie și adventiția vasculară, mai ales în jurul vaselor vasculare (vasa vasorum) care produce totodată și fragmentarea tunicelor elastice, urmată de o proliferare fibroasă asemănătoare cu cea din PAN.

Pe lângă dispariția pulsului radial se poate observa și diminuarea sau chiar dispariția pulsului carotidian iar tensiunea arterială poate prezenta fluctuații. Afectarea arterelor femurale poate da naștere la o claudicație intermitentă, iar ischemia cerebrală poate fi urmată de tulburări de vedere, vertij sau chiar stări sincopale. Ischemia coronariană poate produce crize de angină pectorală iar a arterelor renale, duce la o hipertensiune malignă.

Articulațiile prezintă uneori o simptomatologie asemănătoare cu cea din polimialgia reumatică cu afectarea musculaturii scapulare și pelvine, care devine rigidă și dureroasă iar alteori cu cea din poliartrita reumatoidă (Duțu-Boloșiu).

VSH este foarte accelerată ca și în polimialgia reumatică, dar există o hiperleucocitoză cu eozinofilie oscilantă și o hipergamaglobulinemie cu creșterea IgG, IgA și IgM. Factorul reumatoid, celulele LE și anticorpii antinucleari pot fi prezente.

Arterita giganto-celulară (boala lui Horton) constituie o formă clinică particulară a arteritei granulomatoase, cu inflamația focală sau difuză.

Simptomele generale se caracterizează prin febră, anorexie, oboseală generală, cefalee, mialgii și artralгии, asemănătoare cu cele din polimialgia reumatică, urmate de fenomene vasculare obliterative locale.

În arterita temporală apare o cefalee temporală intensă cu iradiere în pielea capului și față, pot apărea noduli dureroși pe scalp iar pulsațiile arterei temporale pot să dispară. Afectarea arterelor ciliare posterioare și a ramurilor arterei oftalmice, poate produce o nevrită optică ischemică cu orbire unilaterală sau bilaterală subită. VSH ca și în arteritele gigantocelulare, este mult accelerată. Diagnosticul se bazează pe biopsia arterei temporale, fiind necesară recoltarea „tintită” (în nodulii dureroși). Histopatologic se constată prezența infiltratului granulomatos al peretelui arterial, infiltrat în care se regăsesc celule gigante. Proliferarea intimei vasculare poate duce la obliterarea completă cu sau fără tromboză vasculară, urmată de recanalizare.

Arterita gigantocelulară poate afecta și ramurile majore ale arterei aorte toracice sau abdominale inclusiv arterele coronariene sau mezen-



terice, poate produce aneurisme aortice, carotidiene sau ale altor artere mari. Afectarea arcului aortic poate reproduce boala Takayasu.

Tratamentul cu cortizonice are o eficiență ridicată, inclusiv în prevenirea amaurozei.

Granulomatoza Wegener apare predilect la adulții tineri de ambele sexe. Debutază cu fenomene de rinită sau de sinuzită, traheobronșită sau pneumonie, cu febră, erupții, artralгии, mialгии, neuropatie periferică, final apare o nefropatie. Evoluția e fatală cu deznodământ în câteva luni până la câțiva ani, decesul survenind printr-o insuficiență cardiacă, respiratorie sau renală. Radiografia toracică poate prezenta leziuni nodulare multiple. Procesul morbid se caracterizează printr-o granulomatoză necrotizantă a căilor respiratorii superioare sau inferioare cu o vascularită în focare diseminate a arterelor și venelor pulmonare. Histologic se observă infiltrate granulomatoase cu *necroză de coagulare sau de lichefiere*, ceea ce deosebește boala de PAN în care se observă o necroză fibrinoidă.

Pe lângă localizările respiratorii, s-au descris și leziuni necrotice cu tromboze ale vaselor glomerulare. Carrington și Liebow au descris o formă particulară însoțită de parotidită și prostatită.

Terapia cu corticosteroizi are efecte inconstante și reduse. Infecția secundară poate fi combătută cu antibiotice. Imunosupresivele par să aibe o indicație majoră fiind descrise rezultate favorabile după cloram-bucil, azatioprina, methotrexat, ciclofosfamida sau azot-iperita.

PAPULOZA ATROFIANTĂ (DEGOS)

Afecțiunea a fost izolată în 1942 de către Degos și col. și denumită „sindrom cutaneo-intestinal mortal”. Observațiile din literatură sînt extrem de rare, dar tabloul clinic este net conturat, prin erupțiile cutanate și drama abdominală cu care se încheie, inevitabil, avînd unele caractere superpozabile cu angeita Bürger.

Cu rare excepții, boala afectează vîrsta tînă și aproape exclusiv sexul masculin, evoluînd în mod stereotip în două etape: un sindrom prodromal cutanat papulos, urmat de atrofii, iar în faza a doua printr-un accident abdominal letal. La baza procesului există o arteriolită cutanată și intestinală.

Debutul are loc prin elemente eruptive cutanate papulolenticulare de culoare roză, situate pe partea superioară a trunchiului, care în câteva zile se adîncesc central, se acoperă de o scuamă, după care se instalează o zonă atrofică albă, presărată cu fine teleangiectazii.

Eflorescențele apar în puseuri succesive pe trunchi, git sau membre, activ pentru care apare un polimorfism evolutiv. Starea generală în această fază nu e alterată. Stadiul poate dura luni sau ani. În cursul evoluției pot apărea elemente eruptive de dimensiuni mai mari, confluențe dar cu respectarea mucoaselor.

Faza crizei abdominale poate apărea brusc, sau precedată de prodromuri ca dureri abdominale vagi, slăbire fizică. Drama abdominală îmbracă simptomatologia abdomenului acut, cu alură de peritonită prin

perforație intestinală (produsă prin infarct intestinal, cu focare multiple și hemoragice).

Diagnosticul clinic se bazează pe manifestările cutanate și cele abdominale. Diagnosticul diferențial cutanat are în vedere tuberculidele papulonecrotice, cu o evoluție cronic-recidivantă, cu i.d.r. intens pozitivă la tuberculină, cu efect favorabil la tratamentul tuberculostatic și fără cointeresare abdominală și parapsoriazisul varioliform Mucha-Habermann, în care manifestările viscerale sînt absente sau nedecelabile.

Structura histologică e determinată de procesul vascular, care interesează ramurile comunicante ale plexului arterial subdermic, cu obliterări vasculare, însoțite de tromboză, interesînd arteriolele mijlocii și terminale, cu degenerescență fibrinoidă care afectează și colagenul perivascular. Procesul poate fi caracterizat printr-un „infarct cuneiform” cu virful îndreptat spre plexul subdermic (Țirlea) produs de o endarteriolită.

La nivelul intestinului subțire, al stomacului sau colonului apar numeroase plăci necrotice lenticulare, caracterizate microscopic prin zone de infarctări „albe” conținînd un infiltrat de polinucleare ca urmare a unei endarterite trombozante cu degenerescență fibrinoidă.

Se notează absența leucocitozei, a hemoculturilor negative și un VSH moderat accelerat cu scăderea eliminării urinare a 17-cetosteroizilor.

ANGEITELE DIN CADRUL ALTOR COLAGENOZE MAJORE

Ca arteriolita reumatoidă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic au fost expuse la capitolele respective.

VASCULARITE PREDOMINANT CUTANATE CU EVOLUȚIE BENIGNĂ

1. *Sindromul Gougerot-Ruiter*

(Vascularita superficială nodulară-polimorfă)

Gougerot a descris acest sindrom în mai multe etape paralele cu observațiile sale personale succesive ca :

— septicemie cronică nedeterminată, cu endocardită, caracterizată prin noduli dermici, elemente eritemato-papuloase și purpurice (1933);

— septicemie cronică nedeterminată cu leziuni morfologic triple : purpură, eritem polimorf și noduli (1935);

— „maladia trisimptomatică” (1947) (47) la care după propunerea lui Degos și Bureau (1951) s-a atașat denumirii de „alergide nodulare dermice” și numele autorilor.

În afară de Gougerot, care a descris doar trei cazuri, afecțiunea e citată în literatura anglosaxonă ca identificată de către Ruiter motiv pentru care Longhin și Ene Popescu îl denumesc sindrom Gougerot-Ruiter.

Afecțiunea din punct de vedere clinic prezintă trei simptome cardinale :

1. Papule rotunde de 2—10 mm cu sediu dermic sau dermohipodermic excepțional mai mari, care se resorb fără urme ;

2. Leziuni eritemato-papuloase de 2—10 mm, excepțional anulare sau circinate, asemănătoare cu eritemul polimorf, uneori cu urticarie persistentă sau cu rozeolele. Această erupție e mai frecvent întâlnită la adulți de sex feminin, cu predominanță pe membrele inferioare, are o evoluție în puseuri și o resorbție fără cicatrici.

Polimorfismul descris nu e observat în toate cazurile: se pot constata forme monosimptomatice (numai cu noduli), bisimptomatice (cu noduli dermici purpurici sau urticați), tetra- sau pentasimptomatice (cu bule, noduli, ulceratii etc.). Uneori puseurile sînt febrile cu oboseală, atralgii, cefalee, dar cu toate acestea starea generală rămîne bună, în ciuda repetării luni și ani a puseurilor.

Au fost descrise și cazuri în care s-au observat: suflu mitral, splenomegalie, anemie gravă, hiperleucocitoză. Prognosticul vital e favorabil cu atît mai mult cu cît erupția cutanată e mai extinsă.

Examenul histologic evidențiază alterații la nivel de arteriolite și capilare: turgescență endotelială „balonizantă și obliterantă” (Nicolae Bădănoiu) (74) necroza fibrinoidă a periteliului și un manșon continuu de infiltrat inflamator constituit din neurofile cu nucleu intact sau picnotic și rare eozinofile.

Diagnosticul diferențial e de stabilit cu sindromul purpuric simplu cutanat și cu eritemul polimorf, bazîndu-se pe prezența leziunilor papulo-nodulare și purpurice.

Spre deosebire de endocardita Osler, semnele de septicemie sînt absente, hemoculturile sînt negative și erupțiile sînt mai discrete. PAN prin manifestările sale viscerale grave, se poate exclude relativ ușor, ca și sindromul Churg-Strauss și Zeek.

Nu este însă mai puțin adevărat că Hy și Lamotte, într-un caz autopsiat de sindromul Gougerot-Ruiter, au observat și alterări viscerale cu un ficat steatozic și fibrotic, și o splină cu focare necrotice.

Etiologia: în unele cazuri s-a observat o endocardită mitrală (dar cu hemoculturi negative), alteori prezența unor infecții de focar, sau i.d.r. intens pozitivă la tuberculină, sau antigenii strepto-stafilococici sau la sulfamide (Căpușan și col.) (1960).

Tratamentul vizează descoperirea agentului etiologic (focar septic dentar, amigdalian, utero-anexial, apendicular etc. administrarea de antibiotice și cortizonice.

2. *Vascularita alergică superficială polimorfă de tip papulo-necrotic*

Sub această denumire Longhin și Ene-Popescu au reunit diverse tablouri clinice apropiate de sindr. Gougerot-Ruiter de care diferă printr-un polimorfism mai puțin marcat, descrise aproximativ în aceeași perioadă de către Werther, Werner și Duemling. Clinic au multe asemănări cu tuberculidele papulonecrotice (acestea din urmă fiind provocate de o hiperergie tuberculoasă cu i.d.r foarte intensă la tuberculină).

Ca și în sindromul Gougerot-Ruiter, leziunile sînt situate cu predilecție pe membrele inferioare, debutează cu elemente papulo-nodulare uneori ușor edematoase și intens inflamatorii care ulterior devin violacee, apoi centrul lor se deprimă, se acoperă de o scuamă ori se necrozează și ulcerează, acoperindu-se de cruste. Vindecarea are loc prin cicatrice varioliforme, anturate de o periferie pigmentată.

Tabloul clinic se aseamăna și cu parapsoriazisul variceliform sau varioliform descris de Mucha și Habermann dar în care erupția este mai polimorfă, unele eflorescențe avînd aspecte de papulo-scuame în „picături” altele de tip papulo-necrotic. O altă deosebire se referă la distribuția topografică, leziunile fiind diseminate pe trunchi și extremități uneori chiar și pe față.

Vascularita superficială polimorfă se caracterizează printr-o evoluție cronic recidivantă, starea generală a bolnavilor rămîne bună, dar sînt cunoscute cazuri cu o afectare viscerală fie cu un sindrom digestiv, fie unul renal (nefritic) sau pulmonar cu infiltrate pasagere. Poate apare și un sindrom polinevritic. Participarea viscerală apropie acest sindrom de PAN, ridicînd problema cazurilor de graniță.

Cu toate acestea, e de remarcat că în formele cutanate de PAN nodulii sînt mai profunzi (dermo-hipodermici) și se însoțesc de un livedo racemos sau reticulat. Apariția hipertensiunii și ale celorlalte manifestări ale PAN pe parcursul evoluției, clarifică diagnosticul.

În forma de vascularită polimorfă se mai ridică problema diagnosticului față de angeita Zeek și granulomatoza alergică Churg și Strauss, care însă prin severitatea complicațiilor renale respectiv pulmonare și VSH foarte accelerat se pot diferenția relativ clar. Diagnosticul se impune și față de tuberculidele papulonecrotice (i.d.r. la tuberculină, prezența în actualitate sau anamnestică a unui focar specific) precum și cu sifilidele papulo-ulceroase (serologia, anamneza). Foliculitele stafilococice necrozante au o evoluție de extindere prin vecinătate iar sediul folicular și debutul pustulos clarifică diagnosticul.

Aspectul histologic al sindromului Gougerot-Ruiter cît și al vascularitei alergice superficiale este aproape superpozabil: leziunile principale sînt la nivelul capilarelor, arteriolelor și venulelor. Se observă endoteliul tumefiat cu celule proeminente în lumenul vascular (fenomen descris de către Nicolau și Bădănoiu (1960) sub denumirea de „endotelită balonizantă și trombozantă”. În formele hemoragice se observă și un extravazat de hematii, care poate fi mascat de infiltratul celular inflamator, și poate fi evidențiat numai prin colorația Perls pentru hemosiderină. Se mai observă un edem perivascular cu sau fără sexudație fibrinoidă. În stadiile precoce fibrinoidul are un aspect reticular, iar mai tîrziu apare omogen-eozinofil. Elementul cel mai caracteristic este aglomerarea de polinucleare neutrofile cu prezența tipică a celulelor dezintegrate și cu nucleul fragmentat sub forma „prafului nuclear”. Ca și în PAN vindecarea histologică are loc printr-o fibroză concentrică („în foi de ceapă”). Vasele dermice dela periferia leziunii sînt anturate mai mult de limfocite decît de polinucleare. Se pot observa atît în focar cît și în zona infiltratului polimorfonuclear un număr variabil de eozinofile.

PURPURA ANAFILACTOIDĂ

Este un sindrom cu manifestări clinice bine conturate, care se observă mai ales la copii, mai rar la adulții tineri și foarte rar peste 40 de ani.



Istoric : Henoch în 1868 a descris o purpură de aspect special apărută în urma unor tulburări digestive („purpura abdominalis“). Schönlein în 1837 a descris o purpură cu manifestări cutanate similare, dar precedate de un sindrom articular („peliosis rheumatica“). Glanzmann în 1918 a reunit aceste două sindroame sub denumirea de purpură anafilactoidă. Sindromul apare după agenți patogeni diferiți, de obicei de ordin infecțios, care declanșează un conflict alergic de tip particular la nivelul vaselor mici și în jurul lor, în special la nivelul pielii, al rinichilor, mai arar la nivel intestinal sau pulmonar.

Simptomatologia clinică de purpură cutanată e precedată de un sindrom abdominal (colici, diaree uneori sanguinolentă iar în cazuri grave hematemeză și/sau melenă). Alteori erupția e precedată de un sindrom anginos, urmat de artralгии sau chiar de tumefieri articulare cu sau fără sindromul abdominal sus-amintit. Noi am observat un caz apărut după injectarea intraarticulară de triamcinolon-acetonid într-o artrită septică a genunchiului.

Manifestările cutanate sînt cele mai tipice, iar în contextul antecedentelor sus-amintite, valoarea lor devine patognomonică. O primă caracteristică a erupției constă în aspectul morfologic al leziunilor cu debut variabil fie prin peteșii purpurice rotunde sau ovalare de 0,1—1 cm, care ulterior devin papuloase uneori cu un aspect urticarian-congestiv-edematos dar persistent, care prezintă o transformare purpurică, devenind papulo-purpurice. O a doua caracteristică a erupției constă în topografia preferențială pe extremitățile inferioare și superioare (mai ales pe suprafețele extensorice), uneori cu o predominanță periarticulară. Erupția poate cuprinde și fesele, mai rar fața și trunchiul. Ca și în celelalte vascularite purpurice, în formele grave se observă transformarea veziculoasă sau chiar ulceronecrotică a leziunilor, ceea ce constituie un semn de gravitate. Afectarea pulmonară mai rar observată ridică probleme de diagnostic față de sindromul Churg-Strauss.

Prognosticul în general e favorabil, deși sînt cunoscute cazuri grave urmate de deces prin glomerulonefrită, hemoragii sau perforații intestinale (Prișcu și col. 1973).

Histopatologia leziunilor cutanate este superpozabilă cu vascularita superficială papulonecrotică.

Afectarea renală e frecventă, după unii atîngînd pînă la 50% din cazuri, fiind manifestată prin albuminurie, hematurie și mai rar cu azotemie, care constituie semne de gravitate (Zeană, 1980). Prin puncția renală urmată de imunofluorescență și microscopie electronică, s-a evidențiat afectarea vaselor glomerulare și prezența precipitatelor imune de greutate mare formate din IgG, IgM și IgA. Precipitatele se dispun în mezangiu și pe membrana bazală, fiind responsabile de sindromul glomerulitei simple sau tardiv de glomerulonefrita proliferativă.

Patogeneza imun-alergică deseori are la bază și un „teren ereditar“ cu manifestări diverse de hipersensibilitate de tip imediat sau tardiv în familia bolnavului, fenomen remarcat încă de Glanzmann.

Purpura anafilactoidă, fiind rezultatul unui conflict imuno-alergic, poate fi produsă de alergene variate, deseori de natură microbiană (ca streptococii, stafilococii mai ales prin enterotoxine, bacilul coli etc.). Microbii pot avea un sediu amigdalo-faringian sau intestinal. Sînt cunoscute însă cazuri în care alergenul era un medicament: substanțe iodate, salicilați, fenilbutazonice, atropina etc. Ele pot fi decelate prin anamneză sau teste alergologice. Proba de reexpunere la alergen este riscantă. Serul bolnavilor conține un principiu capilarotoxic evidențiat de Nicolau și Bădănoiu (1960), transferabil la cobai. Intradermoreacțiile cu extracte microbiene diluate produc deseori reacții papulo-purpurice, izomorfe cu leziunile apărute spontan.

Purpura anafilactoidă face parte din purpurele vasculare, în care nu e interesat nici sistemul de coagulare, nici cel fibrinolitic și numai rareori trombocitele.

Ca elemente paraclinice sînt de remarcă: VSH accelerată, hiperaglobulinemia, creșterea nivelului IgA și IgM precum și al complexelor circulante. Complementul nu prezintă modificări semnificative (C_3) întrucît deși are un nivel crescut, devine fixat tisular la nivelul conflictului alergic unde se formează complexe imune.

Azotemia, tensiunea arterială, albuminuria sînt obligatorii de urmărit pe tot timpul evoluției bolii.

Tratamentul se bazează pe antibiotice (frotiu faringian, coprocultură, puncție articulară etc.), pe medicamente care reduc permeabilitatea vasculară (vitamina C, rutin) în doze mari, iar pentru solubilizarea complexelor imune cortizonice. În nefropatia glomerulară care nu răspunde la cortizonice, citostaticele (ciclofosfamida în doze de 1—2 mg/kg/zi timp de 2—4 săptămîni are o indicație majoră (Chipail și col., 1975).

PURPURA ECZEMATOIDĂ

Sub această denumire, Doucas și Kapetanakis au descris în 1959 un tablou clinic cutanat, studiul fiind ulterior reluat pe 129 cazuri în 1953. În țara noastră s-au publicat lucrări de Bădănoiu-Gheorghiu și col. (1960), de către Longhin, Mureșan și col. (1962) și Longhin și Ene-Popescu (1976).

Aspectul clinic cutanat se caracterizează printr-o predilecție pentru membrele inferioare dar cu posibilități de extindere pînă la fese sau abdomen, excepțional pe membrele superioare. Apare cu predilecție la femei (circa 60%) deseori cu semne de hiperfoliculinemie. Pe teritoriile amintite leziunile se grupează în plăci mici sau placarde mari, discret eritematoase și scuamoase, pe care se constată mici elemente purpurice izolate sau cu tendință de confluență, uneori circinate sau anulare. Rareori se pot observa elemente micropapulo-purpurice. Pruritul poate fi prezent realizînd varietatea de purpură-pruriginoasă (Loewenthal).



Histologic aspectele caracteristice se observă la nivelul capilarelor și vaselor mici din dermul superior, cu capilare alterate printr-o endotelită „balonizantă și trombozantă“, hemoragii pericapilare, iar în stadiul recent se remarcă și focare leucocitare cu leucocitoclazia („praful nuclear“) caracteristic pentru precipitarea și fagocitarea complexelor imune. În stadiile tardive se observă numai infiltrate pericapilare limfocitare. Prezența focarelor de leucocitoclazie permite înglobarea afecțiunii între vascularitele prin complexe imune, ca o „formă minimă“. Această părere e întărită și de unele observații efectuate de noi în care o purpură Henoch-Schönlein în cursul vindecării s-a transformat în purpură eczematoidă, în care pe lângă alterațiile dermice din partea epidermului apare o spongioză, cu o discretă veziculizație și descuamație (parakeratoză). Efectul terapeutic al progesteronei la femei subliniază substratul endocrin al bolii considerată ca de etiologie infecto-alergică.

BIBLIOGRAFIE*

1. Adair G. S. și colab. : A soluble protein derived from elastin. *Nature*, 1951, 167, 605.
2. Adams R. D. și colab. : Diseases of muscle. Harper — Row., London, 1962, S., 446.
3. Ahnazorova V. : Arhiv. Patologhii, 1969, 6, 46—52.
4. Albahary C. și colab. : Protoporphyrin érythropoietique secondaire. *Nouv. Rev. Franç. Hém.*, 1967, vol. 7, p. 177.
5. Angelescu M., Costea C. : Explorări bioptice ale tubului digestiv în sclerodermia progresivă. Consf. de Dermatologie, Brașov, 22—23 sept., 1967.
6. Angelescu M., Căja A. : Investigații prin puncții bioptice renale în lupusul eritematos cronic. Consf. de Dermatologie, Brașov, 22—23 sept., 1967.
7. Angelescu M., Pantea O. : Dermatozitele. Consf. de Dermatologie, Brașov, 22—23 sept. 1967.
8. Antonescu Șt. : Sindromul biologic în bolile de colagen. Consf. de Dermatologie, Brașov, 22—23 sept. 1967.
9. Antonescu Șt. : Elastozele dermice. *Dermato-Venerologie* Vol. X, 1965, 244.
10. Asboe — Hansen : Connective tissue in health and disease. Ed. Munksgaard, Copenhagen, 1951.
11. Asboe — Hansen : Hormonal control of Connective tissue. Elsevier. Publ. Co. Amsterdam, 1956.
12. Asboe — Hansen : Scleroderma in carcinoid syndrome. *Acta derm-venereol.* (Stockh.), 1959, 39, 270.
13. Asboe — Hansen : Effect of adrenocorticotrophic hormone of pituitary on mesenchymal tissue. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1950, 2, 271.
14. Asboe — Hansen : The mast cell. Cortisone action on connective tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1952, 80, 677.
15. Asboe — Hansen : Hormonal effects on connective tissue. *Physiol. Rev.* 1958, 38, 446.
16. Asboe — Hansen : Hormones and connective tissue. Ed. Munksgaard Copenhagen, 1966.
17. Aschkenasy A. și colab. : Alkaline phosphatase of bone and bone marrow in osteolathyrism of the rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1959, 153, 562.
18. Ayer J. P. și colab. : Aortic elastic tissue. Isolation with use of formic acid and discussion of some of its properties. *Arch. Pathol.*, 1958, 85, 519—544.
19. Aquaron R. : Notions biologiques actuelles sur la biosynthèse et la régulation des porphyrins. *Marseille méd.*, 1967, 104, 549.
20. Bachhuber T. E., Lalich J. J. : Production of dissecting aneurysm in rats fed *Lathyrus odoratus*. *Science*, 1954, 130, 712.

* De la Nr. 26 toate titlurile corespund cu un număr mai mic (n.a.).

51. **Boedker H. and Doty P.:** The nature of the structural element of collagen. *J. Amer. Chem. Sci.*, 1955, **77**, 248.
52. **Bogorad L.:** The Enzymatic synthesis of porphyrine from porphobilinogen III. Uroporphyrinogens as intermediates. *J. Biol. Chem.*, 1958, v. **233**, p. 516.
53. **Bologa I. și colab.:** Asupra dinamicii componentelor mucopolizaharidice în evoluția sclerodermiei generalizate. *Consf. de Dermatologie cu tema Patologia Țesutului Conjunctiv în dermatologie*. 22—23 sept., 1967, Brașov.
54. **Borasky R.:** Phylogeny of collagens. *Proc. Internat. Collagen Symposium, La Haye, Pays-Bas*, aug. 1963, 23—25.
55. **Bornstein P., Piez K. A.:** A biochemical study of human skin collagen and the relation between intra and intermolecular cross-linking. *J. clin. Invest.*, 1964, **43**, 1813.
56. **Boucek R. J. and Noble N. I.:** Connective tissue. A technique for its isolation and study. *Arch. Path.* 1955, **59**, 552.
57. **Boucek R. J. and Noble N. I.:** Metabolism of collagen. Appearance and Disappearance of ¹⁴C-hydroxylysine in rat connective tissue. *Biochem. J.*, 1961, **148**, 80.
58. **Brachet A.:** *Embriologie Biochimique*. Masson, Paris, 1944.
59. **Brehm G. J., Carre J.:** Die muskuläre Komponente des Scleroderma adultorum Buschke, *Z. Haut- u. Geschl. Kr.*, 1964, **34**, 74.
60. **Brock W. G.:** Dermatomyositis and diffuse scleroderma. *Arch. Derm. Syph.*, 1934, **30**, 227.
61. **Brock W. G.:** Dermatomyositis and diffuse scleroderma. *Arch. Derm. Syph.*, 1934, **32**, 140.
62. **Brown E. G.:** The relationship of the tricarboxylic acid cycle to the synthesis of delta-aminolaevulinic acid in avian erythrocyte preparations. *Biochem. J.*, 1958, **70**, 313.
63. **Brusch I.:** Porphyrine. Ed. II., Ed. I., A. Best. Leipzig, 1959.
64. **Brun J. și colab.:** Sclerodermie et atteintes pulmonaires pneumoconiotiques. *J. franç. méd. Chir. thor.*, 1961, **15**, 397.
65. **Bruns G. P., London I. M.:** The effect of haem on the synthesis of globine. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1965, **18**, 236.
66. **Brux J.:** Constitution et valeur immunologique de la substance fibrinoïde. *Presse Méd.*, 1958, **66**, 220.
67. **Burnham B. F.:** Evidence for a negative feed-back system in the control of porphyrin biosynthesis. *Biochem. J. Biophys. Res. Comm.*, 1962, **7**, 361.
68. **Buck R. C.:** Regeneration of tendon. *J. Path. Bact.*, 1953, **66**, 1.
69. **Burnham B. F., Lascelles J.:** Control of porphyrin biosynthesis through a negative feed-back mechanism, *Biochem. J.*, 1963, **87**, 462.
70. **Burton D. și colab.:** Apparent transformation of collagen fibrils in to elastin. *Nature*, 1955, **176**, 966.
71. **Budy A. M.:** Osteogenetic Properties of Estrogenic Hormones. *Ann. N. Y., Acad. Sci.*, 1956, **64**, 428.
72. **Caffe L., Berceanu Șt.:** Contribuții clinice, histologice și biochimice la studiul porfiriei acute. *Viața Medicală*, 1956, **87**, 462.
73. **Cam. C.:** Porphyries cutanées toxiques et acquises causées par l'hexaclorobenzene, *Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp.*, 1960, **76**, 1305.
74. **Cam C., Nigogosyan G.:** Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene. *JAMA*, 1963, **88**, 183.
75. **Capușan I.:** *Dermato-venerologia*. Ed. Didactică, 1968.
76. **Capușan I.:** Asociația porfirie — sclerodermie. *SSM Cluj*, 1969.
77. **Capușan I.:** Contribuții clinice și experimentale la cunoașterea sclerodermiei și stărilor sclerodermiforme. *Com. USSM Cluj, Dermatologie*, 1970.
78. **Capușan I.:** *Maladies du tissu élastique cutané*. Masson, Paris, 1968, 181—187.
79. **Capușan I. și colab.:** Considerații asupra modificărilor morfofuncționale pulmonare în sclerodermie. *Consfăt. Dermatologie, cu tema Patologia țesutului conjunctiv în dermatologie*, 22—23 sept., 1967 — Brașov.
80. **Carneiro D. J. and Leblond C. F.:** Role of osteoblasts and odontoblasts in secreting the collagen of bone and dentin, as shown by radioautography in mice given tritium-labelled glycine, *Exper. Cell. Res.*, 1959, **18**, 291.

344. **Pawlowski A.** : The nerve network of the skin in diffuse scleroderma and clinically similar conditions *Arch. Derm. Syph.*, 1963, 88, 868.
345. **Paz M.A. și colab.** : Formation of Collagen. I. Antigenicity of Collagen Fractions. *Exp. Biol. Med.* 1963, 113, 98.
346. **Petersen H.** : Die Organe des Skelettsystems, Möllendorffs Handt. v. II/2, 527.
347. **Petges G., Clejat C.** : Sclerose atrophique de la peau et myosite généralisée. *Ann. Derm. Syph.* (Paris), 1906, 550, 1705.
348. **Piez K. A and Likins R. C.** : The conversion of lysine to hydroxylysine and the relation to the biosynthesis of collagen in several tissues of the rat. *J. Biol. Chem.*, 1957, 229, 101.
349. **Piper W. N., Helwing E. B.** : Progressive systemic sclerosis. *Arch. Derm. Syph.* (Chic.), 1955, 72, 535.
350. **Poirier F.** : Traité d'anatomie humaine. Tom. 1 T-ère. Ed., p. 798.
351. **Pollicard A.** : Position actuelle du problème de la substance fondamentale conjonctive. *Presse Méd.*, 1954, 62, 343.
352. **Pollicard A., Collet A.** : Physiologie du tissu conjonctif normal et pathologique. Masson — Paris, 1961.
353. **Pollicard A., Leriche N.** : Le tissu osseux, in Traité de chirurgie orthopedique. L. Ombrédanne și P. Mathieu. vol IX. Ed. Masson, Paris, 1937, 6311.
354. **Popa Gh.** : Structure fonctionnelle de la dure-mère cranienne. *Annales scient. de l'Univ. de Jassy* tome 13, fasc. 1-e, 119—192.
355. **Porra R. J., Falk J. E.** : The enzymatic conversion of coproporphyrinogen III in to protoporphyrine. *Biochem. J.* 1964, 90, 69.
356. **Porter E., Vaname P.** : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1949, 71, 513.
357. **Porter R., Pappas G. D.** : Collagen formation by fibroblast of chick embryo dermis. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1959, 5, 143.
358. **Porter R. K. and Vanamee P.** : Observations on the formations of connective tissue fibres. *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, 1949, 71, 513.
359. **Porter R. K.** : Repair process in connective tissue. *J. Macy. Found. Conf.*, 1951, 2, 126.
360. **Preda V., Crăciun O.** : Aspectul fibrelor de reticulină în ficatul regenerat la un an după hepatectomie subtotală. *Com. Simpozion de Histochimie, București*, 1970.
361. **Preda V.** : Histochimia țesutului conjunctiv în procesul regenerativ. *Raport. Simpozion de histochimie București*, 1970.
362. **Price J. M. și colab.** : The kinetics of catalase synthesis and destruction in vivo. *J. Biol. Chem.*, 1966, 237, 3368.
363. **Prokop D. J. și colab.** : Studies on the intracellular localization of collagen synthesis in the intact chick embryo. *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, 1581.
364. **Prokop D. J., Juva K.** : Synthesis of hydroxyproline in vitro by the hydroxylation of proline in a precursor of collagen. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1965, 53, 661.
365. **Ragan C.** : Effect of ACTH and cortisone on connective tissue *J. Macy. Found. Conf.*, 1950, 1, 137.
366. **Rainer Fr. I.** : L'oeuvre Scientifique. Vol. 2. Structure fonctionnelle, Imprim. Națională, București, 1945.
367. **Rainer Fr. I.** : Lecțiuni de biologie. Facultatea de medicină București, Curs litografiat, 1926.
368. **Rainer Fr. I., Vladuțiu C.** : Recherches sur la fibre collagène. *Bull. Acad. Med. Roum. (Buc.)*, 1942, 3, 261.
369. **Rainer Fr. I., Riga I. Th.** : Un nouveau moyen d'investigation dans l'étude des formations fibreuses en général et des articulations en spécial, *Bull. de l'Acad. de Med. Roum.*, Tom. XII, 268—269.
370. **Rainer Fr. I., Riga I. Th.** : Une nouvelle méthode de recherche dans l'étude des formations fibreuses en général et des articulations en particulier, L'oeuvre scientifique de Fr. J. Rainer col. II. Structure fonctionnelle. Acad. Roum. Impr. Statului, București, 1946, p. 11—14.
371. **Ramachandra N.** : *Symp. Connective Tissue, Lyason*, 1965.
372. **Ramachandra N.** : Molecular structure of collagen. *Intern. Rev. Conn. Tissue. Res. I.*, 1963, 127—173.

528. **Dal Borgo** : Studio comparativo dinamico istologico di tendini di cavie trattate con cortisone . Arch. Ortop. (Milano), 1963, 75, 33.
529. **Verzar F.** : Experimentalle Gerontologie. Enke Verlag, Stuttgart, 1965.
530. **Trnavsky K.** : The Structural Stability of Collagen Fibres. Med. Experim. (Basel), 1964, 10, 84.
531. **Hlavackova V.** : The role of Mucopolysaccharides in the Mechanism of Contraction of Collagen Fibres Gerontologia. Basel, 1964, 9, 84.
532. **Mendoza S.** : Age Variations of Normal Tensile Sttenght. of Wistar Rat Skins. Gerontologia (Basel), 1964, 10, 42.
533. **Bernich S.** : Histochemical Study of Bone in Cortisone treated Rats. Endocrinology, 1963, 72, 231.
534. **Thompson H.** : Studies on the effect of hormone administration an body weight. J. Enedocrin., 1963, 25, 473.
535. **Howard E.** : Effects of Steroids on Epiphysiodio physical Union in Prepuberal Mice. Endocrinology, 1963, 72, 473.
536. **Niruni M.** : Collagen Synthesis and Turnover in the Growing rat. Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, 117, 618.
537. **Kowalewski K.** : Effect of cortisone on Hydroxy proline of liver, Gastric tissue, skin, and Bone of male rats. Acta Endocrin., 1961, 38, 427.
538. **Bacher M.** : Effect du plasma p  lev  chez des colayes trait  s par la cortisone sur des cultures in vitro de fibroblastes et des macrophages. Ann. Inst. Pasteur, 1951, 81, 193.
539. **Fainstat Th.** : Hormonal basis for collagen bundle generation in uterine stroma. Endocrinology, 1962, 71, 878.
540. **Pearse A.** : Histochemistry Teoretical and Applied Churchill Ltd. London, 1960.
541. **Bernard Wagner** : The Connective tissue. The Williams-Wilkins Company, Baltimore, 1967, 132—138.
542. **Bornstein P.** : The nature of the intramolecular cross-links in collagen. Biochemistry, 1963, 5, 1297.
543. **Mc Callum H.** : Experimental lathyrism in mice. J. Path. Bact., 1965, 89, 625.
544. **Sackner M.** : Sclroderma. Grune — Stratton, 1966, N. Y. — London
545. **Goetz R.** : Tho heart in generalized scleroderma ; progressive systemic scierosis. Angiology, 1951, 2, 555.
546. **Priest R.** : Endocrine Control of connective tissue metabolism The Williams — Wilkins Company, 1967.
547. **Hurley L.** : Effect of estrogen and progesterone on collagen content of rat uterus, heart and skeletal muscle. Amer. J. Physiol., 1955, 183, 67.
548. **Winkelman R.** : Pregnancy in advanced systemic sclerosis. J. Amer. Med. Wom. Ass., 1962, 17, 557.
549. **Miller R.** : Progressive systemic sclerosis. Proc. Mayo. Clin., 1959, 34, 58.
550. **Nacenti M.** : Collagen synthesis and C¹⁴ labeled proline uptake and conversion to hydroxyproline in steroid treated granulomas. Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, 167, 215.
551. **C  pu  an I.** : Injectiile intralezionale de cortizon in tratamentul complex al tricofiti  i. Lucrare plan IMF, 1970.
552. **Pollak A.** : Concepts of Connective tissue Disease. The Williams — Wilkins Company, Baltimore, 1967.
553. **Jacinto J.** : Immunologic aspects of Connective tissue disease. The Wilkins Company, Baltimore, 1967.
554. **Leader R.** : Connective tissue diseases of animals other than man. The Wilkins Company Baltimore, 1967.
555. **Klasterman G. E.** : Bilder zur differential diagnostische inerer. Erkrankungen. Med. Welt., 1970, 21, 1801.

20. **Fujii K., Tanzer Ml., Cooke Ph.** : Collagen fibrogenesis and the formation of complex cross-links, *J. Mol Biol.*, 1976, **106**, 223—227.
21. **Rhodes Rk., Miller Ej** : Physicochemical characterization and molecular organization of the collagen A and B chains, *Biochem* 1978, **17**, 3442—3448.
22. **Timpl R., Martin Gr. Bruckner P., Wick G., Wiedemann H.** : Nature of the collagenous protein in a tumor basement membrane. *Eur J Biochem*, 1978, **84**, 43—52.
23. **Bensusan Hb., Koh Tl., Henry Kg., Murray Ba., Culp La.** : Evidence that fibronectin is the collagen receptor on platelet membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, **75**, 5864—5868.
24. **Hay Ed** : Origin and role of collagen in the embryo. *Am Zool*, 1973, **13**, 1085—1107.
25. **Minor Rr** : Somite chondrogenesis ; A structural analysis. *J. Cell Biol*, 1973, **56**, 27—50.
26. **Anderson Hc** : Electron microscopic studies of induced cartilage development and calcification. *J. Cell Biol* 1967, **35**, 81—101.
27. **Baum Bj., Moss J., Breul Sd., Crystal Rc.** : Association in normal human fibroblasts of elevated levels of adenosine 3':5'-monophosphate with a selective decrease in collagen production. *J. Biol Chem.*, 1978, **253**, 3391—3394.
28. **Blanck Tji., Peterkofsky B** : The stimulation of collagen secretion by ascorbate as a result of increased proline hydroxylation in chick embryo fibroblasts. *Arch Biochem Biophys*, 1977, **171**, 259—267.
29. **Daniel Jc** : Changes in type of collagen synthesized by chick fibroblasts in vitro in the presence of 5-bromodeoxyuridine, *Cell Differentiation*, 1976, **5**, 247—253.
30. **Horwitz Al., Hance Aj., Crystal Rg.** : Granulocyte collagenase : Selective digestion of type I relative to type III collagen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, **74**, 897—901.
31. **Mayne R., Vail Ms., Mayne Pm., Miller Ej.** : Changes in types of collagen synthesized as clones of chick chondrocytes grow and eventually lose division capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, **73**, 1674—1678.
32. **Parnham Mj., Shoshan S., Bonta Il., Neiman-Wollner S.** : Increased collagen metabolism in granulomata induced in rats deficient in endogenous prostaglandin precursors. *Prostaglandins*, 1977, **14**, 709—714.
33. **Woolley De., Glanville Rw., Roberts Dc., Evanson Jm.** : Purification, characterization and inhibition of human skin collagenase *Biochem J.*, **169**, 1978, 265—276.
34. **Anning S. T.** — Elastoma intrapapillare perforans verruciforme (Miescher) *Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Dermat.)*, 1958, **58**, 932.
35. **Bacchus H.** — A quantitative abnormality in serum mucoproteins in Marfan syndrome. *Amer. J. Med.*, 1958, **25**, 744.
36. **Boucek R. J., Noble N. L. Smith Z. G., Butler W.** — The Marfan syndrome a deficiency in chemically stable collagen cross-links. *New. Engl. J. Med.* 1981, **305**, 1011.
37. **Căpușan I., Veres F., Pop O. și al.** — Elastorexia sistematizată (Pseudoxantomul elastic-Sindr. Groenblad-Strandberg). *Derm. Vener. (Buc.)*, 1959, **4**, 497.
38. **Erdheim J.** — Medianecrosis aortae idiopathicum cystica. *Virchow's Arch. Path. Anat.* 1930, **276**, 187.
39. **Gross J.** — An intermolecular defect of collagen in experimental lathyrism. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1963, **71**, 250.
40. **Haber H.** — Miescher's elastoma. *Brit. J. Derm.*, 1959, **71**, 85.
41. **Leeming J. T., Mc Kusick V. A.** — Serum seromucoid levels in the Marfan syndrome *Bull. J. Hopkins Hosp.* 1962, **110**, 38.
42. **Marchesani O.** — Bradydaktilie und angeborene Kugellinse als Systemerkrankung *Klin. Monatsblätt. Augenheilkunde*, 1939, **103**, 392.
43. **McKeown F.** — Dissecting aneurism of the coronary artery in arachnodactily *Brit. Hearth J.*, 1960, **22**, 434.
44. **McKusick V. A.** — The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome. *Circulation*, 1955, **11**, 321.
45. **McKusick V. A.** — Heritable disorders of connective tissue. C. V. Mosby Publ. St. Louis, 1966 (monografie de referință).

220. SELYE H., PENTZ E. I. — *Canad. Med. Assoc. J.*, 1948, 49, 264.
221. SERGENT I. S., LOCKSHIN M. D., GOCKE D. I. et al. — *Arthr Rheum.*, 1973, 16, 568.
222. SHICK R. M. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1938, 42, 959.
223. SHIMIZU K., SANO K. — *J. Neuropathol. & Clin. Neurolog.*, 1951, i, 37.
224. SHORT C. L., BAUER W., REYNOLDS W. E. — *Rheumatoid Arthritis* Harvard Univ. Press 1957.
225. SINCLAIR RIG., CRUICKSHANK B. — *Quarterly J. Med.*, 1953, 38, 898.
226. SLINGER W. N., STARK — *Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 1951, 63, 461.
227. SOKOLOFF L., BUNIM I. I. — *J. Chronic Dis.*, 1957, 5, 668.
228. SPIEGEL R. — *Arch. Int. Med.*, 1976, 58, 993.
229. SYMMERS WSC — *J. Clinic Path.*, 1952, 5, 36.
230. SYMMERS WSC, GILLET R. — *Arch. Pathol.*, 1951, 52, 489.
231. SWEENEY AR, BAGGENSTOSS AH. — *Mayo. Clin. Proc.* 1949, 24, 35.
232. TALBOTT J. H. — *Collagen — vascular diseases*, Grune & Stratton N. York., 1974.
233. TAKAYASU M. — *Acta Soc. Ophtalm. Jap.*, 1908, 12, 554.
234. ȚIRLEA P., FEODOROVICI S. — *Papuloza atrofiantă Degos, Derm. Vener. (Buc.)*, 1961, 6, 321.
235. TREPO G. G., THIVOLET I., PRINCE A. M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 390.
236. WALTON E. W. — *Brit. med. J.*, 1958, 2, 265.
237. WEGENER F. — *Verbandl. Deutsch. Ges. Pathol.*, 1936, 29, 202.
238. WEVER G. K. PERRÉ I. H. — *JAMA*, 1935, 104, 1390.
239. WILLENS S. L., GLYNN I. — *Arch. Int. Med.*, 1951, 88, 51.
240. WILSON K. S., ALEXANDER H. L. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1945, 30, 195.
241. WOLD L. E., BAGENSTOBS A. H. — *Mayo Clin. Proc.*, 1949, 24, 28.
242. YUST I. SCHWARTZ I., DREYFUSS F. — *Amer. J. Med.*, 1970, 48, 472.
243. ZEANA C. — *Imunologie clinică. Ed. Med. Buc.*, 1980.
244. ZEEK P. M. — *N. Engl. J. Med.*, 1953, 248, 764.

POSTFAȚĂ

Țesutul conjunctiv, prezent în întregul organism uman ca o structură microscopică net definită, contribuie în mod esențial la integrarea unitară a omului. Spre deosebire de conceptul depășit care considera acest țesut ca de simplă legătură între viscere și țesuturi cu calități funcționale individualizate și definite anatomic (denumite organe parenchimatoase), în conceptul actual, conjunctivul are o funcționalitate multifactorială de integrare, de homeostazie dar și cu funcții proprii specifice, evidențiate în cadrul proceselor metabolic-imunitare inclusiv cele de autoagresiune.

Din aceste motive, colagenozele, numite și conjunctivoze iar mai nou conectivoze, reprezintă o sferă foarte largă, cuprinzând foarte variate boli, în care țesutul conjunctiv prin componentele sale celulare, fibrilare sau lichide (substanța fundamentală), precum și ale compartimentului sanghin, cu care conjunctivul întreține relații intime și permanente, poate apărea ca afectat primordial (ca de ex. în lupusul eritematos, sclerodermie etc.), sau altele în care implicațiile sînt tributare disfuncțiilor endocrinometabolice.

Multe din conjunctivoze recunosc o cauzalitate genetică, motiv pentru care limitele dintre afectările „primare și secundare” sînt șterse, neprecise. Multe au implicații inflamatorii (l. eritematos, dermatomiozita etc.), altele au un caracter distrofic cu evoluție lentă, mult timp inaparentă subiectiv sau funcțional (de ex. pseudoxantomul elastic). S-ar putea ca viitorul să completeze acest evantaiu morbid și cu insuficiența (permisivă) față de infecții virale latente sau persistente (după cum apare în cazul bolii Paget), față de modificări hormonal-metabolice, la care conjunctivul reacționează primordial, sau chiar față de procesele canceroase proliferative.

În monografia prezentă n-am cuprins intenționat capitolul important al bolii reumatice, conjunctivoză inflamatorie cronică prin excelență, întrucît ea a fost tratată în numeroase monografii valoroase și recente, apărute în țara noastră.

SUMMARY

The monograph „Morphophysiology and pathology of the connective tissue“ deals with the whole complexity of problems related to the connective tissue and represents a setting forth of all aspects of the morphophysiology of the connective tissue in the light of the most recent data of the world literature, as well as the expression of the personal researches of great originality carried out by the authors of the monograph, members of the University teaching staff, well-known in the medical world.

In the first part are presented the morphology and physiology of the connective tissue in the light of the latest advances of biochemistry in this field. A special place is held by the pointing out of the intervention of the connective tissue in the complex mechanisms of the capillary permeability and in the disturbances occurring at this level in a series of pathological syndromes.

Of a great originality is the chapter dealing with the experimental conjunctivoses, in which authors describe a number of experimental models which they correlate with the clinical experience, coming to the conclusion that certain factors may act either by promoting or by preventing the course of conjunctivoses, statement which represents a significant contribution to the therapy of conjunctivoses. Thus, the following conclusions are drawn :

The pattern of experimental conjunctivosis induced in rats by the administration of beta-amino-propionitrile proves to achieve the systemic alteration of the whole connective tissue of the organism, characterized chiefly by condensation of collagen fibres, the collagenization of reticulin fibres, the early destruction of the elastic tissue — all these being associated with the permanent presence of some histiolympthoplasmocytic cell reactions and of certain phenomena of generalized arteriolar endo-theliitis. Likewise, the overall alteration both from the quantitative and

qualitative viewpoint of the mucopolysaccharide components is ascertained.

Correlating the experimental data with the clinical cases of scleroderma and periarteritis nodosa, it should be pointed out that the experimental pattern does not reproduce the whole range of lesions encountered in collagenoses and neither the complete dynamics, of its stabilization depending upon the evolutive stages, so that it is imperative to make a difference according Strukov's concept, between collagenoses and conjunctivoses, our experimental model constituting a conjunctivosis.

The histopathologic systemic lesions in our experimental model of porphyria induced by hexachlorobenzene in rats, confirm that porphyria falls into the group of conjunctivoses. The clinical histopathological data show the accuracy of this point of view.

The different alteration of the elastico-collagenous fibrillar component and of the mucopolysaccharides of the connective tissue, at the level of the integumenta, as compared with the visceral stroma in the conditions of the model of experimental conjunctivosis of scleroderma type and porphyria type, suggests the existence of certain biochemical peculiarities of collagen fibres and of mucopolysaccharides in connection with their arrangement in various somato-visceral areas of the organism and in connection with the metabolic features at the site of involvement. A very early involvement is noticed both in experimental models and within the framework of the clinical histopathological investigation of the elastic fibrillar component, if compared with the collagenous fibrillary constituent.

The investigation of the peculiarities of the connective fibres in various portions of the organism, may represent an adequate way for explaining the differentiated systemic lesions observed in the conjunctivoses of human clinic and for instituting efficient therapeutic measures, depending upon the characteristics of the connective elements at the site of involvement.

Examining the morphobiologic dynamics of the correlations between the constituents of the connective tissue, on the one hand, and between the constituents and the parenchymatous elements, on the other hand, the experimental patterns concerning the endocrine glands attest the hormonal intervention in the course of the various forms of experimental conjunctivosis. The following aspects are noticed :

- a) thyroid hormones may worsen the course of experimental conjunctivosis ;
- b) ovarian hormones likewise aggravate the course of conjunctivosis ;
- c) androgenic hormones have a favourable effect in so far that their absence brings about a clear-cut aggravation of experimental conjunctivosis ;
- d) cortisone in small doses accelerates the fibrosis of connective tissue, hastening the course of conjunctivosis ;

e) the clinical data show the low frequency of scleroderma in females with hyperfolliculinemia, as compared with males, and the presence of gynecomastia in male patients suffering of scleroderma.

The histopathologic lesions we have encountered as part of the model of experimental scleroderma type conjunctivosis, associated with immune stimulation, attest the intervention of an autoimmune mechanism — secondary to the primary metabolic disturbance existing in the connective tissue ; all these were observed in our experimental conditions.

The combined administration of epinephrine in conditions of scleroderma type experimental conjunctivosis shows the aggravating role of epinephrine and at the same time the intervention of the vascular factor in the pathogenesis of conjunctivosis, a factor which in our view chiefly induces metabolic disturbances at the level of the connective tissue.

The parenchymatous lesions of the liver, found in all patterns of experimental conjunctivosis, entitle us to believe that the liver, through its numerous enzymatic mechanisms and mainly through the albumin synthesis, intervenes either primarily or secondarily in the gradual onset of the lesional complex in our experimental models.

The direct proportionality existing between the damage of hepatic cells and that of the stroma justifies the opinion that a close correlation of mutual interference does exist between these two elements as part of the development of the morbid process, the more so as chronic liver disorders coexist in human pathology with localized mild conjunctivoses.

The histopathologic elements we have pointed out in various experimental models and interpreted in the context of data existing in the speciality literature, led us to the assumption that in conjunctivoses we are faced with a disequilibrium between the polymerization and depolymerization process of the connective tissue, contrary to the view — chiefly accepted — in the literature that these disorders of the connective tissue would be characterized only by the intensification of polymerization, but not of depolymerization as well.

The correlation and critical extrapolation, in the clinic, of experimental data pertaining to scleroderma type conjunctivosis may represent a valuable element for the purpose of elucidating the etiopathogenesis and therapy of conjunctivosis in humans.

The histopathologic impairment of lymph vessels seen in cases of scleroderma in man suggests an eventual participation of the latter disorder in the etiopathogenic chain of the connective tissue diseases.

On the basis of personal experimental models, authors show also the correlation between the reaction of the connective tissue and the cancerous disease, opening in this way new prospects in this field so poorly elucidated up to the present ; likewise, the correlation between the connective tissue and the immunitary processes is emphasized.

The second part of the work treats of the diseases of the connective tissue in their whole complexity from the standpoint of etiopathogenesis and semiology, as well as of the most recent therapy. On the basis of the researches carried out by the authors, the notion of conjunctivosis is

clearly defined in opposition with that of collagenosis. A description is given of: lupus erythematosus, periarteritis nodosa, dermatomyosites, scleroderma, retraction of the palmar aponeurosis, plastic induration of the penis, Recklinghausen's neurofibromatosis, pseudoxanthoma elasticum, Marfan's syndrome, osteogenesis imperfecta etc.

A separate place is held by the genetically determined conjunctivoses, including the mucopolysaccharidoses, still insufficiently known up to the present.

By its contents, the monograph is intended both for the researchers in the problems of the connective tissue, offering them a series of original results and up-to-date references, and for the practitioners of all specialities, who find in the work all aspects that interest them in relation with the conjunctivoses, which are nowadays quite frequent in the speciality clinics and raise very difficult problems of diagnosis and treatment.

The work contains a rich original iconography, consisting of more than 400 illustrations of clinical cases and microscopical preparations.

Redactor: Dr. G. Algeorge
Tehnoredactor: Elena Afiliptoate

Bun de tipar: 13-VII-1983, Format 16/70x100.
Hirtie: Scris I A 70x100/58
Coli tipar: 26,75.



Tiparul executat de I. P. Informația
str. Brezoianu nr. 23-25.
Comanda 4